PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.10.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.10.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/241825**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **(Věstník č: 5/2004)**

(86) PCT číslo: **PCT/IB2001/001940**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/032900**

(21) Číslo dokumentu: **2003-979**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
C 07 D 471/04
C 07 D 491/04
C 07 D 521/00
C 07 D 401/06
C 07 D 417/12
A 61 K 31/4178
A 61 K 31/437
\\(C 07 D 471/04, C 07 D 235:00, C 07 D 221:00)

(71) Přihlašovatel:
PFIZER INC., New York, NY, US

(72) Původce:
Nakao Kazunari, Chita-gun, JP
Okumura Yoshiyuki, Chita-gun, JP
Matsumizu Miyako, Chita-gun, JP
Ueno Naomi, Chita-gun, JP
Hashizume Yoshinobu, Chita-gun, JP
Kato Tomoki, Chita-gun, JP
Kawai Akiyoshi, Chita-gun, JP
Nukui Seiji, Chita-gun, JP
Shinjyo Katsuhiro, Chita-gun, JP
Taniguchi Kana, Chita-gun, JP
Miyke Yoriko, Chita-gun, JP

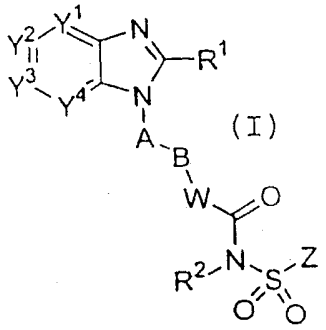
(74) Zástupce:
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Aryl nebo heteroaryl kondenzované imidazolové sloučeniny jako protizánětlivá a analgetická činidla

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, kde Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou nezávisle zvoleny z N, CH atd.; R^1 představuje vodík, C_{1-8} alkylskupinu atd.; Q^1 představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 4 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry atd.; A představuje 5- až 6členný monocyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 3 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry atd.; B představuje C_{1-6} alkylen popřípadě substituovaný oxoskupinou atd.; W představuje skupinu NH, O atd.; R^2 představuje vodík, C_{1-4} alkylskupinu atd.; Z představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 3 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry atd.; L představuje halogen, C_{1-4} alkylskupinu atd.; m představuje číslo 0, 1 nebo 2; R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny z vodíku a C_{1-4} alkylskupiny; R^5 představuje vodík, C_{1-4} alkylskupinu atd.; Q^2 představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh nebo tricyklický kruh, který popřípadě obsahuje až 3 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry atd.; a jejich farmaceuticky vhodné soli. Tyto sloučeniny jsou užitečné při léčení zdravotních stavů zprostředkovaných prostagladinem, jako je bolest, horečka nebo zánět atd. Farmaceutická kompozice na bázi těchto sloučenin.



(I)

CZ 2003 - 979 A3

19.02.04

2007-979

01-682-03-Ma

Imidazolové sloučeniny s anelovanou aryl- nebo heteroarylskupinou jako protizánětlivá a analgetická činidla

Oblast techniky

Vynález se týká imidazolových sloučenin s anelovanou aryl- nebo heteroarylskupinou a jejich farmaceuticky vhodných solí, farmaceutických kompozic, které tyto sloučeniny obsahují a použití těchto sloučenin při léčení. Sloučeniny podle vynálezu jsou účinné jako antagonisty receptoru prostaglandinu E_2 a jsou užitečné při léčení nebo zmírňování bolesti a zánětů a jiných poruch souvisejících se záněty, jako arthritis, při léčení nebo prevenci poruch nebo stavů zvolených z bolesti, zánětlivých chorob apod.

Dosavadní stav techniky

Prostaglandiny jsou mediátory bolesti, horečky a jiných symptomů souvisejících se zánětem. Konkrétně prostaglandin E_2 (PGE_2) je převládajícím eikosanoidem detekovaným při zánětlivých stavech. Kromě toho se také podílí na různých fyziologických a/nebo patologických stavech, jako jsou hyperalgesie, kontrakce dělohy, peristaltika při trávení, bdělost, potlačení sekrece žaludeční kyseliny, krevní tlak, funkce destiček, kostní metabolismus, angiogenese apod.

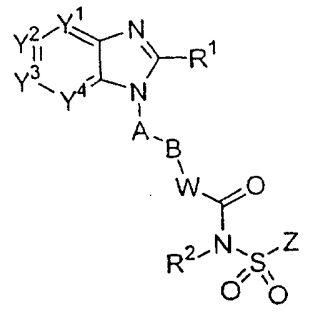
Byly klonovány čtyři subtypy receptoru PGE_2 (EP_1, EP_2, EP_3 a EP_4), které vykazují odlišné farmakologické vlastnosti. Subtyp EP_4, receptor spražený s Gs, stimuluje produkci cAMP a je distribuován v řadě různých tkání, což svědčí o hlavní úloze při biologických procesech zprostředkovaných PGE_2.

Ve WO 99/47497 jsou popsány karboxylové kyseliny a acylsulfonamidové sloučeniny jako antagonisty receptoru prostaglandinu.

19.02.04

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I



(I)

kde

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou nezávisle zvoleny z N, CH nebo C(L);

R^1 představuje vodík, C_{1-8} alkylskupinu, C_{2-8} alkenylskupinu, C_{2-8} alkynylskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, C_{1-8} alkoxyskupinu, halogensubstituovanou C_{1-8} alkoxyskupinu, skupinu C_{1-8} alkyl-$S(O)_m$-, Q^1-, pyrrolidinylskupinu, piperidylskupinu, oxopyrrolidinylskupinu, oxopiperidylskupinu, aminoskupinu, mono- nebo di(C_{1-8} alkyl)aminoskupinu, skupinu C_{1-4}alkyl-C(=O)-N(R^3)- nebo C_{1-4}alkyl-$S(O)_m$-N(R^3)-, přičemž tato C_{1-8} alkyl-, C_{2-8} alkenyl- a C_{2-8} alkynylskupina je popřípadě substituována halogenem, C_{1-3} alkylskupinou, hydroxyskupinou, oxoskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-$S(O)_m$-, C_{3-7} cykloalkylskupinou, kyanoskupinou, indanylskupinou, 1,2,3,4-tetrahydronaftylskupinou, 1,2-dihydronaftylskupinou, pyrrolidinylskupinou, piperidylskupinou, oxopyrrolidinylskupinou, oxopiperidylskupinou, skupinou Q^1-, Q^1-C(=O)-, Q^1-O-, Q^1-$S(O)_m$-, Q^1-C_{1-4}alkyl-O-, Q^1-C_{1-4}alkyl-$S(O)_m$-, Q^1-C_{1-4}alkyl-C(O)-N(R^3)-, Q^1-C_{1-4}alkyl-N(R^3)- nebo C_{1-4}alkyl-C(O)-N(R^3)-;

Q^1 představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 4 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry a je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, halogensubsti-

19.02.04

tuovanou C_{1-4} alkylskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinou, C_{1-4} alkylthioskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, mono- nebo di(C_{1-4}alkyl)aminoskupinou, kyanoskupinou, skupinou HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4}alkylskupinou, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou, aminosulfonylskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-C(=O)-, HO(O=)C-, C_{1-4}alkyl-O(O=)C-, $R^3N(R^4)C(=O)$-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinou, C_{3-7} cykloalkylskupinou, skupinou $R^3C(=O)N(R^4)$- nebo $NH_2(HN=)C$-;

A představuje 5- až 6členný monocyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 3 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry a je popřípadě substituován až 3 substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, C_{1-4} alkylskupiny, halogensubstituované C_{1-4} alkylskupiny, hydroxyskupiny, C_{1-4} alkoxyskupiny, halogensubstituované C_{1-4} alkoxyskupiny, C_{1-4}alkylthioskupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, mono- a di(C_{1-4} alkyl)aminoskupiny, kyanoskupiny, skupiny HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4}alkylskupiny, C-$_{1-4}$ alkylsulfonylskupiny, aminosulfonylskupiny, acetylskupiny, skupiny $R^3N(R^4)C(=O)$-, HO(O=)C-, C_{1-4}alkyl-O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupiny, C_{3-7} cykloalkylskupiny, skupiny $R^3C(=O)N(R^4)$- a $NH_2(HN=)C$-;

B představuje halogensubstituovaný C_{1-6} alkylen, C_{3-7} cykloalkylen, C_{2-6} alkenylen, C_{2-6} alkynylen, -O-C_{1-5} alkylen, C_{1-2} alkylen-O-C_{1-2} alkylen nebo C_{1-6} alkylen popřípadě substituovaný oxoskupinou nebo C_{1-3} alkylskupinou;

W představuje skupinu NH, N-C_{1-4} alkyl, O, S, N-OR^5 nebo kovalentní vazbu;

R^2 představuje vodík, C_{1-4} alkylskupinu, hydroxyskupinu nebo C_{1-4} alkoxyskupinu;

19.02.04

Z představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 3 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry a je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkenylskupinou, C_{1-4} alkynylskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinou, C_{1-4} alkylthioskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminoskupinou, kyanoskupinou, skupinou HO-C_{1-4}alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4}alkylskupinou, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou, aminosulfonylskupinou, skupinou C_{1-4}alkyl-C(=O)-, $R^3C(=O)N(R^4)$-, HO(O=)C- nebo C_{1-4}alkyl-O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinou, C_{3-7} cykloalkylskupinou, skupinou $NH_2(HN=)C$-, Q^2-$S(O)_m$-, Q^2-O-, Q^2-$N(R^3)$- nebo Q^2-;

L představuje halogen, C_{1-4} alkylskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinu, hydroxyskupinu, C_{1-4} alkoxyskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinu, C_{1-4} alkylthioskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, mono- nebo di-(C_{1-4} alkyl)aminoskupinu, kyanoskupinu, skupinu HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4}alkylskupinu, C_{1-4} alkylsulfonylskupinu, aminosulfonylskupinu, skupinu C_{1-4}alkylC(=O)-, HO(O=)C-, C_{1-4}alkyl-O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, skupinu $R^3C(=O)N(R^4)$-, $NH_2(HN=)C$-, $R^3N(R^4)C(=O)$-, $R^3N(R^4)S(O)_m$-, Q^2-, Q^2-C(=O)-, Q^2-O-, Q^2-C_{1-4}alkyl-O-, nebo dvě sousední skupiny L jsou popřípadě spojeny za vzniku alkylenového řetězce se 3 nebo 4 členy, kde jeden nebo dva atomy uhlíku, které spolu nesousedí, jsou popřípadě nahrazeny atomy kyslíku;

m představuje číslo 0, 1 nebo 2;

R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny z vodíku a C_{1-4} alkylskupiny;

R^5 představuje vodík, C_{1-4} alkylskupinu nebo skupinu C_{1-4} alkyl-(O=)C- nebo C_{1-4} alkyl-O-(O=)C-; a

19.02.04

Q^2 představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh nebo 5- až 12členný tricyklický kruh, který popřípadě obsahuje až 3 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry, přičemž 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkenylskupinou, C_{1-4} alkynylskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinou, C_{1-4} alkylthioskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, mono- nebo di-(C_{1-4} alkyl)aminoskupinou, kyanoskupinou, skupinou HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4}alkylskupinou, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou, aminosulfonylskupinou, skupinou C_{1-4}alkyl-(O=)C-, $R^3(R^4)C(=O)N$-, HO(O=)C-, C_{1-4} alkyl-O(O=)C-, C_{1-4} alkyl--sulfonylaminoskupinou, C_{3-7} cykloalkylskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-C(=O)NH- nebo $NH_2(HN=)C$-;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Imidazolové sloučeniny s anelovanou aryl- nebo heteroarylskupinou podle tohoto vynálezu mají antagonistický účinek na prostaglandin, a jsou tedy užitečné jako terapeutická činidla, zejména při léčení poruch nebo stavů zvolených ze souboru sestávajícího z bolesti, horečky nebo zánětu souvisejícího s rheumatickou horečkou, chřipkou nebo jinými virovými infekcemi, obvyklým nachlazením, bolestí dolních zad a krku, kosterní bolestí, poporodní bolestí, dysmenorheou, bolestí hlavy, migrénou, bolestí zubů, podvrtnutím a natažením, myositis, neuralgií, fibromyalgií, synovitis, arthritis, jako rheumatoidní arthritis, degenerativními chorobami kloubů (osteoarthritis), dnou a ankylosní spondylitis, bursitis, popáleninami, včetně poškození radiací a žíravými chemikáliemi, spáleninami od slunce, bolestí po chirurgických nebo stomatologických zákrocích nebo zlomenině kosti, imunitními a autoimunitními chorobami, jako systemickým lupus erythemato-

19.02.04

sus; AIDS (získaného syndromu imunitní nedostatečnosti), rakoviny gastrointestinálního traktu, jako rakoviny tlustého střeva; buněčných neoplastických transformací nebo metastatického růstu nádorů; diabetické retinopatie, nádorové angiogenese; kontrakcí hladkého svalstva indukovaných prostanoidy v souvislosti s dysmenorheou, předčasným porodem, alergickou rhinitis, atopickou dermatitis, asthma a poruchami souvisejícími s eosinofily, hyperimunoglobulinemií, Castlemanovou chorobou, myelomem; Alzheimerovy choroby, poruch spánku, endokrinních poruch; glaukomu; úbytku kosti; osteoporosy; při podpoře tvorby kosti; Pagetovy choroby; při cytoprotekci u peptických vředů, gastritis, regionální enteritis, ulcerosní kolitis, divertikulitis nebo jiných gastrointestinální lézí; gastrointestinálního krvácení a pacientů prodělávajících chemoterapii; poruch koagulace zvolených z hypoprothrombinemie, hemofilie a jiných problémů spojených se zvýšenou krvácivostí; chorob ledvin; thrombosy; oklusivní vaskulární choroby; jako předoperační medikace a antikoalulancia apod. u savců, zejména lidí.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice pro léčení poruch nebo stavů zprostředkovaných prostaglandinem u savců, jako lidí, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I.

Předmětem vynálezu je dále farmaceutická kompozice pro léčení poruch nebo stavů zvolených ze souboru sestávajícího z bolesti, horečky nebo zánětu souvisejícího s rheumatickou horečkou, chřipkou nebo jinými virovými infekcemi, obvyklým nachlazením, bolestí dolních zad a krku, kosterní bolestí, poporodní bolestí, dysmenorheou, bolestí hlavy, migrénou, bolestí zubů, podvrtnutím a natažením, myositis, neuralgií, fibromyalgií, synovitis, arthritis, jako rheumatoidní arthritis, degenerativními chorobami kloubů (osteoarthritis), dnou a ankylosní spondylitis, bursitis, popáleninami, včetně poškoze-

19.02.04

ní radiací a žíravými chemikáliemi, spáleninami od slunce, bolestí po chirurgických nebo stomatologických zákrocích nebo zlomenině kosti, imunitními a autoimunitními chorobami, jako systemickým lupus erythematosus; AIDS (získaného syndromu imunitní nedostatečnosti), rakoviny gastrointestinálního traktu, jako rakoviny tlustého střeva; buněčných neoplastických transformací nebo metastatického růstu nádorů; diabetické retinopatie, nádorové angiogenese; kontrakcí hladkého svalstva indukovaných prostanoidy souvisejících s dysmenorheou, předčasným porodem, alergickou rhinitis, atopickou dermatitis, asthma a poruchami souvisejících s eosinofily, hyperimunoglobulinemií, Castlemanovou chorobou, myelomem; Alzheimerovy choroby, poruch spánku, endokrinních poruch; glaukomu; úbytku kosti; osteoporosy; při podpoře tvorby kosti; Pagetovy choroby; při cytoprotekci u peptických vředů, gastritis, regionální enteritis, ulcerosní kolitis, divertikulitis nebo jiných gastrointestinální lézí; gastrointestinálního krvácení a pacientů prodělávajících chemoterapii; poruch koagulace zvolených z hypoprothrombinemie, hemofilie a jiných problémů spojených se zvýšenou krvácivostí; chorob ledvin; thrombosy; oklusivní vaskulární choroby; jako předoperační medikace a antikoalulancia, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje terapeuticky účinné množství imidazolové sloučeniny s anelovanou aryl- nebo heteroarylskupinou obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl a farmaceuticky vhodný nosič.

Předmětem vynálezu je také způsob léčení poruch nebo stavů zprostředkovaných prostaglandinem u savců, jako člověka, jehož podstata spočívá v tom, že se takovému subjektu podává terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I.

Dále je předmětem vynálezu způsob léčení poruch nebo stavů zvolených ze souboru sestávajícího z bolesti, horečky nebo zánětu souvisejícího s rheumatickou horečkou, chřipkou nebo jinými virovými infekcemi, obvyklým nachlazením, bolestí

19.02.04

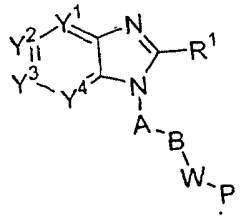
dolních zad a krku, kosterní bolestí, poporodní bolestí, dysmenorheou, bolestí hlavy, migrénou, bolestí zubů, podvrtnutím a natažením, myositis, neuralgií, fibromyalgií, synovitis, arthritis, jako rheumatoidní arthritis, degenerativními chorobami kloubů (osteoarthritis), dnou a ankylosní spondylitis, bursitis, popáleninami, včetně poškození radiací a žíravými chemikáliemi, spáleninami od slunce, bolestí po chirurgických nebo stomatologických zákrocích nebo zlomenině kosti, imunitními a autoimunitními chorobami, jako systemickým lupus erythematosus; AIDS (získaného syndromu imunitní nedostatečnosti), rakoviny gastrointestinálního traktu, jako rakoviny tlustého střeva; buněčných neoplastických transformací nebo metastatického růstu nádorů; diabetické retinopatie, nádorové angiogenese; kontrakcí hladkého svalstva indukovaných prostanoidy souvisejícího s dysmenorheou, předčasným porodem, alergickou rhinitis, atopickou dermatitis, asthma a poruchami souvisejících s eosinofily, hyperimunoglobulinemií, Castlemanovou chorobou, myelomem; Alzheimerovy choroby, poruch spánku, endokrinních poruch; glaukomu; úbytku kosti; osteoporosy; při podpoře tvorby kosti; Pagetovy choroby; při cytoprotekci u peptických vředů, gastritis, regionální enteritis, ulcerosní kolitis, divertikulitis nebo jiných gastrointestinální lézí; gastrointestinálního krvácení a pacientů prodělávajících chemoterapii; poruch koagulace zvolených z hypoprothrombinemie, hemofilie a jiných problémů spojených se zvýšenou krvácivostí; chorob ledvin; thrombosy; oklusivní vaskulární choroby; jako předoperační medikace a antikoalulancia apod. u savců, jehož podstata spočívá v tom, že se savci podává terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická formulace, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl, farmaceuticky vhodný

nosič a popřípadě jednu nebo více jiných farmakologicky účinných přísad.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická formulace, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl, farmaceuticky vhodný nosič a popřípadě jednu nebo více jiných farmakologicky účinných přísad, které jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID), která jsou nebo nejsou selektivní vůči COX-1, opioidů, antikonvulsiv, antidepresiv, lokálních anestetik, antirevmatik modifikujících chorobu a steroidů.

Předmětem vynálezu jsou také sloučeniny obecného vzorce II



(II)

kde

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou nezávisle zvoleny z N, CH nebo C(L);

R^1 představuje vodík, C_{1-8} alkylskupinu, C_{2-8} alkenylskupinu, C_{2-8} alkynylskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, C_{1-8} alkoxyskupinu, halogensubstituovanou C_{1-8} alkoxyskupinu, skupinu C_{1-8} alkyl-$S(O)_m$-, Q^1-, aminoskupinu, mono- nebo di(C_{1-8} alkyl)aminoskupinu, skupinu C_{1-4}alkyl-C(=O)-$N(R^3)$- nebo C_{1-4}alkyl-$S(O)_m$-$N(R^3)$-, přičemž C_{1-8} alkylskupina, C_{2-8} alkenylskupina a C_{2-8} alkynylskupina je popřípadě substituována halogenem, C_{1-3} alkylskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-$S(O)_m$-, C_{3-7} cykloalkylskupinou, kyanoskupinou, indanylskupinou, 1,2,3,4-tetrahydronaftylskupinou, 1,2-dihydronaftylskupinou, skupinou Q^1-, Q^1-C(=O)-,

19.02.04

Q^1-O-, Q^1-S(O)$_m$-, Q^1-C_{1-4}alkyl-O-, Q^1-C_{1-4}alkyl-S(O)$_m$-, Q^1-C_{1-4}alkyl-C(O)-N(R^3)- nebo Q^1-C_{1-4}alkyl-N(R^3)-;

Q^1 představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 4 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry a je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinou, C_{1-4} alkylthioskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, mono- nebo di(C_{1-4}alkyl)aminoskupinou, kyanoskupinou, skupinou HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4}alkylskupinou, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou, aminosulfonylskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-C(=O)-, HO(O=)C-, C_{1-4}alkyl-O(O=)C-, R^3N(R^4)C(=O)-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinou, C_{3-7} cykloalkylskupinou, skupinou R^3C(=O)N(R^4)- nebo NH_2(HN=)C-;

A představuje benzenový kruh popřípadě substituovaný až 3 substituenty, nebo pyridinový kruh popřípadě substituovaný až 3 substituenty, přičemž tyto substituenty jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z halogenu, C_{1-4} alkylskupiny, halogensubstituované C_{1-4} alkylskupiny, hydroxyskupiny, C_{1-4} alkoxyskupiny, halogensubstituované C_{1-4} alkoxyskupiny, C_{1-4}alkylthioskupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, mono- a di(C_{1-4} alkyl)aminoskupiny, kyanoskupiny, skupiny HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4}alkylskupiny, C_{1-4} alkylsulfonylsku-piny, aminosulfonylskupiny, acetylskupiny, skupiny R^3N(R^4)C(=O)-, HO(O=)C-, C_{1-4}alkyl-O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupiny, C_{3-7} cykloalkylskupiny, skupiny R^3C(=O)N(R^4)- a NH_2(HN=)C-;

B představuje C_{2-6} alkylen, C_{3-7} cykloalkylen, C_{2-6} alkenylen, nebo C_{2-6} alkynylen popřípadě substituovaný C_{1-3} alkylskupinou;

W představuje skupinu NH nebo O;

19.02.04

P představuje vodík, chránicí skupinu nebo skupinu Q^3-OC(=O)-;

Q^3 představuje 6- až 10členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh popřípadě substituovaný halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, C_{1-4} alkylthioskupinou, nitroskupinou, kyanoskupinou, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou, skupinou, C_{1-4}alkylC(=O)-, HO(O=)C- nebo C_{1-4}alkyl-O(O=)C-;

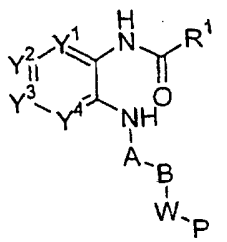
L představuje halogen, C_{1-4} alkylskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinu, hydroxyskupinu, C_{1-4} alkoxyskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinu, C_{1-4} alkylthioskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, mono- nebo di-(C_{1-4} alkyl)aminoskupinu, kyanoskupinu, skupinu HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4}alkylskupinu, C_{1-4} alkylsulfonylskupinu, aminosulfonylskupinu, skupinu C_{1-4}alkylC(=O)-, HO(O=)C-, C_{1-4}alkyl-O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, skupinu $R^3C(=O)N(R^4)$-, $NH_2(HN=)C$-, $R^3N(R^4)C(=O)$- nebo $R^3N(R^4)S(O)_m$-, nebo dvě sousední skupiny L jsou popřípadě spojeny za vzniku alkylenového řetězce se 3 nebo 4 členy, kde jeden nebo dva atomy uhlíku, které spolu nesousedí, jsou popřípadě nahrazeny atomy kyslíku;

m představuje číslo 0, 1 nebo 2; a

R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny z vodíku a C_{1-4} alkylskupiny;

a jejich soli.

Předmětem vynálezu jsou také sloučeniny obecného vzorce III



(III)

kde

19.02.04

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou nezávisle zvoleny z N, CH nebo C(L);

R^1 představuje vodík, C_{1-8} alkylskupinu, C_{2-8} alkenylskupinu, C_{2-8} alkynylskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, C_{1-8} alkoxyskupinu, halogensubstituovanou C_{1-8} alkoxyskupinu, skupinu C_{1-8} alkyl-$S(O)_m$-, Q^1-, aminoskupinu, mono- nebo di(C_{1-8} alkyl)aminoskupinu, skupinu C_{1-4}alkyl-C(=O)-$N(R^3)$- nebo C_{1-4}alkyl-$S(O)_m$-$N(R^3)$-, přičemž C_{1-8} alkylskupina, C_{2-8} alkenylskupina a C_{2-8} alkynylskupina je popřípadě substituována halogenem, C_{1-3} alkylskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-S(O)m-, C_{3-7} cykloalkylskupinou, kyanoskupinou, indanylskupinou, 1,2,3,4-tetrahydronaftylskupinou, 1,2-dihydronaftylskupinou, skupinou Q^1-, Q^1-C(=O)-, Q^1-O-, Q^1-$S(O)_m$-, Q^1-C_{1-4}alkyl-O-, Q^1-C_{1-4}alkyl-$S(O)_m$-, Q^1-C_{1-4}alkyl-C(O)-$N(R^3)$- nebo Q^1-C_{1-4}alkyl-$N(R^3)$-;

Q^1 představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 4 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry a je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinou, C_{1-4} alkylthioskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, mono- nebo di(C_{1-4}alkyl)aminoskupinou, kyanoskupinou, skupinou HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4}alkylskupinou, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou, aminosulfonylskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-C(=O)-, HO(O=)C-, C_{1-4}alkyl-O(O=)C-, $R^3N(R^4)C(=O)$-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinou, C_{3-7} cykloalkylskupinou, skupinou $R^3C(=O)N(R^4)$- nebo $NH_2(HN=)C$-;

A benzenový kruh popřípadě substituovaný až 3 substituenty, nebo pyridinový kruh popřípadě substituovaný až 3 substituenty, přičemž tyto substituenty jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z halogenu, C_{1-4} alkylskupiny, halogensubstituované C_{1-4} alkylskupiny, hydroxyskupiny, C_{1-4}

19.02.04

alkoxyskupiny, halogensubstituované C_{1-4} alkoxyskupiny, C_{1-4}alkylthioskupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, mono- a di(C_{1-4} alkyl)aminoskupiny, kyanoskupiny, skupiny HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4}alkylskupiny, C_{1-4} alkylsulfonylskupiny, aminosulfonylskupiny, acetylskupiny, skupiny $R^3N(R^4)C(=O)-$, $HO(O=)C-$ a C_{1-4}alkyl-$O(O=)C-$, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupiny, C_{3-7} cykloalkylskupiny, skupiny $R^3C(=O)N(R^4)-$ a $NH_2(HN=)C-$;

B představuje C_{2-6} alkylen, C_{3-7} cykloalkylen, C_{2-6} alkenylen, nebo C_{2-6} alkynylen popřípadě substituovaný C_{1-3} alkylskupinou;

W představuje skupinu NH nebo O;

P představuje vodík, chránicí skupinu nebo skupinu $Z-S(O)_2-N(R^2)-C(=O)-$;

Z představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 3 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry a je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkenylskupinou, C_{1-4} alkynylskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinou, C_{1-4} alkylthioskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminoskupinou, kyanoskupinou, skupinou HO-C_{1-4}alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4}alkylskupinou, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou, aminosulfonylskupinou, skupinou C_{1-4}alkyl-$C(=O)-$, $R^3C(=O)N(R^4)-$, $HO(O=)C-$ nebo C_{1-4}alkyl-$O(O=)C-$, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinou, C_{3-7} cykloalkylskupinou, skupinou $NH_2(HN=)C-$, $Q^2-S(O)_m-$, Q^2-O-, $Q^2-N(R^3)-$ nebo Q^2-;

L představuje halogen, C_{1-4} alkylskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinu, hydroxyskupinu, C_{1-4} alkoxyskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinu, C_{1-4} alkyl-

19.02.04

thioskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, mono- nebo di-(C_{1-4} alkyl)aminoskupinu, kyanoskupinu, skupinu HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4}alkylskupinu, C_{1-4} alkylsulfonyl-skupinu, aminosulfonylskupinu, skupinu C_{1-4}alkylC(=O)-, HO(O=)C-, C_{1-4}alkyl-O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylamino-skupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, skupinu $R^3C(=O)N(R^4)$-, $NH_2(HN=)C$-, $R^3N(R^4)C(=O)$- nebo $R^3N(R^4)S(O)_m$-, nebo dvě sousední skupiny L jsou popřípadě spojeny za vzniku alkylenového řetězce se 3 nebo 4 členy, kde jeden nebo dva atomy uhlíku, které spolu nesousedí, jsou popřípadě nahrazeny atomy kyslíku;

m představuje číslo 0, 1 nebo 2;

R^2, R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny z vodíku a C_{1-4} alkylskupiny;

a jejich soli.

Následuje podrobnější popis vynálezu.

Pod pojmem "alkyl", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí jednovazný uhlovodíkový zbytek, jehož neomezujícími příklady jsou methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, n-butyl-, isobutyl-, sek-butyl-, terc-butyl-, neopentylskupina apod.

Pod pojmem "alkenyl", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí uhlovodíkový zbytek, který obsahuje alespoň jednu dvojnou vazbu. Jako neomezující příklady alkenylskupin je možno uvést ethenyl-, propenyl-, 1-butenyl-, 2-butenylskupinu apod.

Pod pojmem "alkynyl", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí uhlovodíkový zbytek, který obsahuje alespoň jednu trojnou vazbu. Jako neomezující příklady alkynylskupin je možno uvést ethynyl-, propynyl-, 1-butynyl-, 2-butynylskupinu apod.

19.02.04

Pod pojmem "halogen", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí fluor, chlor, brom nebo jod, přednostně fluor nebo chlor.

Pod pojmem "cykloalkyl", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí nasycený karbocyklický zbytek. Jako neomezující příklady cykloalkylskupin je možno uvést cyklopropyl-, cyklobutyl-, cyklohexyl-, cykloheptyl-, cyklooktyl-, cyklononyl-, cyklodecylskupinu apod.

Pod pojmem "alkoxy", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí O-alkylskupina, kde "alkyl" má výše uvedený význam.

Pod pojmem "monocyklický aromatický kruh", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí monocyklický aromatický karbocyklický nebo heterocyklický kruh (který popřípadě obsahuje až 4 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry). Jako neomezující příklady tohoto pojmu je možno uvést fenyl-, pyrazolyl-, furyl-, thienyl-, oxazolyl-, tetrazolyl-, thiazolyl-, imidazolyl-, thiadiazolyl-, pyridyl-, pyrimidinyl-, pyrrolyl-, thiofenyl-, pyrazinyl-, pyridazinyl-, isoxazolyl-, isothiazolyl-, triazolyl-, furazanylskupinu apod.

Pod pojmem "bicyklický aromatický kruh", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí monocyklický nebo bicyklický aromatický karbocyklický nebo heterocyklický kruh (který obsahuje až 4 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry). Jako neomezující příklady tohoto pojmu je možno uvést naftyl-, benzofuryl-, isobenzofuryl-, benzothiofenyl-, indolyl-, isoindolyl-, benzoxazolyl-, benzothiazolyl-, indazolyl-, benzimidazolyl-, chinolyl-, isochinolyl-, cinnolinyl-, ftalazinyl-, chinazolinyl-, chinoxalinylskupinu apod.

Pod pojmem "alkylen", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí nasycený uhlovodík (s řetězcem přímým nebo rozvětveným), z jehož terminálních atomů uhlíku je odstraněn atom

19.02.04

vodíku, jako methylen, ethylen, propylen, butylen, pentylen, hexylen apod.

Pod pojmem "cykloalkylen", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí dvojvazná cykloalkylová skupina. Jako neomezující příklady pojmu "cykloalkylen" je možno uvést cyklopropylen, cyklobutylen, cyklopentylen, cyklohexylen a cykloheptylen apod.

Pod pojmem "alkenylen", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí přímá nebo rozvětvená uhlovodíková spojovací skupina, která obsahuje alespoň jednu dvojnou vazbu. Jako neomezující příklady tohoto pojmu lze uvést skupiny vzorce -CH=CH-, -CH=CHCH-, -CH=CHCH(CH_3)- apod.

Pod pojmem "alkynylen", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí přímá nebo rozvětvená uhlovodíková spojovací skupina, která obsahuje alespoň jednu trojnou vazbu. Jako neomezující příklady tohoto pojmu je možno uvést skupiny vzorce -C≡C-, -C-C≡CCH_2-, -C≡CCH(CH_3)- apod.

Pod pojmem "tricyklický kruh", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí nasycený karbocyklický zbytek. Jako neomezující příklady tohoto pojmu je možno uvést adamantyl, tricyklo[5,2,1,$0^{2,6}$]dekan apod.

Jako významy výrazu "dvě sousední skupiny L jsou popřípadě spojeny za vzniku alkylenového řetězce se 3 nebo 4 členy, kde jeden nebo dva atomy uhlíku, které spolu nesousedí, jsou popřípadě nahrazeny atomy kyslíku" je možno uvést skupiny -O-CH_2-O-, -CH_2-O-CH_2-, -O-CH_2CH_2-, -CH_2CH_2-O-, -O-CH_2CH_2-O-, -$CH_2CH_2CH_2$-O-, -O-$CH_2CH_2CH_2$-, -CH_2-O-CH_2CH_2-, -CH_2CH_2-O-CH_2- apod., ale nejen je.

Pod pojmem "aryl", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí aromatický zbytek. Jako neomezující příklady aroma-

19.02.04

tických zbytků je možno uvést fenyl-, naftyl-, tetrahydronaftyl-, indanyl-, bifenylskupinu apod.

Pod pojmem "chránicí skupina", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí chránicí skupina hydroxyskupiny nebo aminoskupiny zvolená z typických chránicích skupin hydroxyskupiny nebo aminoskupiny, které jsou popsány v publikaci Protective Groups in Organic Synthesis, ed. T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1991).

Pod pojmem "léčení", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí revertování, zmírňování, zastavení progrese, nebo prevence poruchy nebo stavu, k němuž se tento pojem vztahuje, nebo jednoho nebo více symptomů, jimiž se taková porucha nebo takový stav projevuje.

Ve sloučeninách obecného vzorce I

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou přednostně nezávisle zvoleny z N, CH a C(L);

L představuje halogen, C_{1-4} alkylskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinu, hydroxyskupinu, C_{1-4} alkoxyskupinu, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminoskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinu, kyanoskupinu, HO-C_{1-4} alkylskupinu, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkylskupinu, C_{1-4} alkylsulfonylskupinu, aminosulfonylskupinu, skupinu C_{1-4} alkylC(=O)-, HO(O=)C-, C_{1-4} alkyl-O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, skupinu $R^3C(=O)N(R^4)$-, $R^3N(R^4)C(=O)$-, $R^3N(R^4)S(O)m$-, Q^2-, Q^2-C(=O)-, Q^2-O- nebo Q^2-C_{1-4}alkyl-O-, nebo dvě sousední skupiny L jsou popřípadě spojeny za vzniku alkylenového řetězce se 3 nebo 4 členy, kde jeden nebo dva atomy uhlíku, které spolu nesousedí, jsou popřípadě nahrazeny atomy kyslíku;

m představuje číslo 0 nebo 2;

19.02.04

R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny z vodíku a C_{1-4} alkylskupiny; a

Q^2 představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh nebo 8- až 12členný tricyklický kruh popřípadě obsahující až 3 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry, přičemž 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkenylskupinou, C_{1-4} alkynylskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinou, C_{1-4} alkylthioskupinou, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminoskupinou, kyanoskupinou, HO-C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou, aminosulfonylskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-(O=)C-, $R^3(R^4)C(=O)N$-, HO(O=)C-, C_{1-4} alkyl-O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinou, C_{3-7} cykloalkylskupinou nebo skupinou C_{1-4} alkyl-C(=O)NH-,

ve výhodnějším provedení

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou nezávisle zvoleny z N, CH a C(L);

L představuje halogen, C_{1-4} alkylskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinu, hydroxyskupinu, C_{1-4} alkoxyskupinu, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminoskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinu, kyanoskupinu, HO-C_{1-4} alkylskupinu, C_{1-4} alkylsulfonylskupinu, aminosulfonylskupinu, skupinu C_{1-4} alkylC(=O)-, HO(O=)C-, C_{1-4} alkyl-O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, skupinu $R^3C(=O)N(R^4)$-, $R^3N(R^4)C(=O)$-, $R^3N(R^4)S(O)_m$-, Q^2-, Q^2-C(=O)-, Q^2-O- nebo Q^2-C_{1-4}alkyl-O-, nebo dvě sousední skupiny L jsou popřípadě spojeny za vzniku alkylenového řetězce se 3 nebo 4 členy, kde jeden nebo dva atomy uhlíku, které spolu nesousedí, jsou popřípadě nahrazeny atomy kyslíku;

m představuje číslo 0 nebo 2;

19.02.04

R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny z vodíku a C_{1-4} alkylskupiny; a

Q^2 představuje 5- nebo 6členný monocyklický aromatický kruh nebo 8- až 12členný tricyklický kruh obsahující až 3 heteroatomy zvolené z dusíku a síry, přičemž 5- nebo 6členný monocyklický aromatický kruh je popřípadě substituován halogenem;

výhodněji

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou nezávisle zvoleny z N, CH a C(L);

m představuje číslo 0 nebo 2;

R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny z vodíku a C_{1-4} alkylskupiny; a

Q^2 představuje 5- nebo 6členný monocyklický aromatický kruh nebo 8- až 12členný tricyklický kruh, který popřípadě obsahuje 1 atom síry, přičemž 5- nebo 6členný monocyklický aromatický kruh je popřípadě substituován halogenem;

výhodněji

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou nezávisle zvoleny z N, CH a C(L);

L představuje halogen, C_{1-4} alkylskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinu, hydroxyskupinu, C_{1-4} alkoxyskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinu, kyanoskupinu, HO-C_{1-4} alkylskupinu, acetylskupinu, skupinu $R^3N(R^4)C(=O)$-, $R^3N(R^4)S(O)_m$-, Q^2-, Q^2-C(=O)-, Q^2-O- nebo Q^2-C_{1-4}alkyl-O-, nebo dvě sousední skupiny L jsou spolu spojeny za vzniku methylendioxyskupiny;

R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny z vodíku a C_{1-4} alkylskupiny; a

19.02.04

Q^2 představuje 5- nebo 6členný monocyklický aromatický kruhový systém;

výhodněji

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou nezávisle zvoleny z N, CH a C-L;

L představuje chlor, methylskupinu, trifluormethylskupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, kyanoskupinu, acetylskupinu, skupinu $-C(=O)NH_2$, trifluormethyloxyskupinu, methansulfonylskupinu nebo 1-hydroxy-1-methylethylskupinu, nebo dvě sousední skupiny L jsou spolu spojeny za vzniku methylendioxyskupiny;

výhodněji

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou zvoleny tak, že

a) Y^1 a Y^3 představují C(L), Y^2 představuje CH a Y^4 představuje N;

b) Y^1 představuje CH, Y^2 a Y^3 představují C(L) a Y^4 představuje N;

c) Y^1, Y^2 a Y^3 představují C(L) a Y^4 představuje N;

d) Y^1 a Y^3 představují C(L), Y^2 představuje N a Y^4 představuje CH;

e) Y^1 představuje C(L) a Y^2, Y^3 a Y^4 představují CH;

f) Y^1, Y^3 a Y^4 představují CH, a Y^2 představuje C(L);

g) Y^1, Y^2 a Y^3 představují CH, a Y^4 představuje C(L);

h) Y^1 a Y^2 představují C(L), a Y^3 a Y^4 představují CH;

i) Y^1 a Y^3 představují C(L), a Y^2 a Y^4 představují CH;

j) Y^1 a Y^4 představují CH, a Y^2 a Y^3 představují C(L);

k) Y^1 a Y^2 představují CH, Y^3 představuje C(L) a Y^4 představuje N;

l) Y^1 a Y^3 představují CH, Y^2 představuje C(L) a Y^4 představuje N;

m) Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 představují CH;

n) Y^1 a Y^2 představují C(L), Y^3 představuje CH a Y^4 představuje N;

o) Y^1, Y^2 a Y^4 představují CH, a Y^3 představuje C(L);

p) Y^1 a Y^2 představují C(L), Y^3 představuje N a Y^4 představuje CH;

q) Y^1 a Y^3 představují C(L), a Y^2 a Y^4 představují N;

r) Y^1 představuje C(L), Y^2 a Y^3 představují CH, a Y^4 představuje N;

s) Y^2 představuje C(L), Y^1 a Y^3 představují CH, a Y^4 představuje N a

t) Y^1, Y^2 a Y^3 představují C(L), a Y^4 představuje CH

L představuje chlor, methylskupinu, trifluormethylskupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, kyanoskupinu, acetylskupinu, skupinu $-C(=O)NH_2$, trifluormethyloxyskupinu, methansulfonylskupinu nebo 1-hydroxy-1-methylethylskupinu, nebo dvě sousední skupiny L jsou spojeny za vzniku methylendioxyskupiny;

nejvýhodněji

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou zvoleny tak, že

a) Y^1 a Y^3 představují C(L), Y^2 představuje CH a Y^4 představuje N;

19.02.04

b) Y^1 představuje CH, Y^2 a Y^3 představují C(L) a Y^4 představuje N;

c) Y^1, Y^2 a Y^3 představují C(L) a Y^4 představuje N;

d) Y^1 a Y^3 představují C(L), Y^2 představuje N a Y^4 představuje CH;

e) Y^1 představuje C(L) a Y^2, Y^3 a Y^4 představují CH;

f) Y^1, Y^3 a Y^4 představují CH, a Y^2 představuje C(L);

g) Y^1, Y^2 a Y^3 představují CH, a Y^4 představuje C(L);

h) Y^1 a Y^2 představují C(L), a Y^3 a Y^4 představují CH;

i) Y^1 a Y^3 představují C(L), a Y^2 a Y^4 představují CH;

j) Y^1 a Y^4 představují CH, a Y^2 a Y^3 představují C(L); a

k) Y^1, Y^2 a Y^3 představují C(L), a Y^4 představuje CH

L představuje chlor, methylskupinu, trifluormethylskupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, kyanoskupinu, acetylskupinu, skupinu $-C(=O)NH_2$, trifluormethyloxyskupinu, methansulfonylskupinu nebo 1-hydroxy-1-methylethylskupinu, nebo dvě sousední skupiny L jsou spojeny za vzniku methylendioxyskupiny.

Ve sloučeninách obecného vzorce I

R^1 přednostně představuje vodík, C_{1-8} alkylskupinu, C_{2-8} alkenylskupinu, C_{2-8} alkynylskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, C_{1-8} alkoxyskupinu, halogensubstituovanou C_{1-8} alkoxyskupinu, skupinu C_{1-8} alkyl-$S(O)_m$-, Q^1-, pyrrolidinylskupinu, piperidylskupinu, oxopyrrolidinylskupinu, oxopiperidylskupinu, aminoskupinu, mono- nebo di(C_{1-8} alkyl)aminoskupinu, skupinu C_{1-4}alkyl-C(=O)--$N(R^3)$- nebo C_{1-4}alkyl-$S(O)_m$-$N(R^3)$-, přičemž C_{1-8} alkylskupina, C_{2-8} alkenylskupina a C_{2-8} alkynylskupina je popřípadě substi-

19.02.04

tuována halogenem, C_{1-3} alkylskupinou, hydroxyskupinou, oxoskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-$S(O)_m$-, C_{3-7} cykloalkylskupinou, kyanoskupinou, indanylskupinou, 1,2,3,4--tetrahydronaftylskupinou, 1,2-dihydronaftylskupinou, pyrrolidinylskupinou, piperidylskupinou, oxopyrrolidinylskupinou, oxopiperidylskupinou, skupinou Q^1-, $Q^1C(=O)$-, Q^1-O-, Q^1-$S(O)_m$, Q^1-C_{1-4} alkyl-O-, Q^1-C_{1-4} alkyl-$S(O)_m$-, Q^1-C_{1-4}alkyl-C(O)-$N(R^3)$-, Q^1-C_{1-4}alkyl-$N(R^3)$- nebo C_{1-4}alkyl-C(O)-$N(R^3)$-;

Q^1 představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 4 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry a je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinou, C_{1-4} alkylthioskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminoskupinou, kyanoskupinou, HO-C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4}alkylskupinou, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou, aminosulfonylskupinou, skupinou C_{1-4} alkylC(=O)-, HO(O=)C-, C_{1-4} alkyl-O(O)C-, $R^3N(R^4)C(=O)$-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinou, C_{3-7} cykloalkylskupinou, skupinou $R^3C(=O)N(R^4)$- nebo $NH_2(HN=)C$-;

m představuje číslo 0 nebo 2; a

R^3 představuje vodík nebo C_{1-4} alkylskupinu,

výhodněji

R^1 představuje vodík, C_{1-8} alkylskupinu, C_{2-8} alkenylskupinu, C_{2-8} alkynylskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, skupinu Q^1-, pyrrolidinylskupinu, piperidylskupinu, oxopyrrolidinylskupinu, oxopiperidylskupinu, aminoskupinu, mono- nebo di(C_{1-8} alkyl)aminoskupinu, přičemž C_{1-8} alkylskupina je popřípadě substituována halogenem, C_{1-3} alkylskupinou, hydroxyskupinou, oxoskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-$S(O)_m$-, C_{3-7} cykloalkylskupinou, kyanoskupinou, indanylskupinou, pyrroli-

19.02.04

dinylskupinou, piperidylskupinou, oxopyrrolidinylskupinou, oxopiperidylskupinou, skupinou Q^1-, Q^1-C(O)-, Q^1-O-, Q^1-S- nebo Q^1-C_{1-4} alkyl-O- nebo C_{1-4}alkyl-C(O)-N(R^3)-;

Q^1 představuje 5- až 12členný monocyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 4 heteroatomy zvolené z dusíku a síry a je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou a C_{1-4} alkylC(=O)-; a

m představuje číslo 0 nebo 2,

výhodněji

R^1 představuje vodík, C_{1-8} alkylskupinu, C_{2-8} alkenylskupinu, C_{2-8} alkynylskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, skupinu Q^1- nebo mono- nebo di(C_{1-8} alkyl)aminoskupinu, přičemž C_{1-8} alkylskupina je popřípadě substituována halogenem, C_{1-3} alkylskupinou, hydroxyskupinou, oxoskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-S(O)$_m$-, C_{3-7} cykloalkylskupinou, kyanoskupinou, indanylskupinou, pyrrolidinylskupinou, piperidylskupinou, oxopyrrolidinylskupinou, oxopiperidylskupinou, skupinou Q^1-, Q^1-C(=O)-, Q^1-O-, Q^1-S-, Q^1-C_{1-4} alkyl-O- nebo C_{1-4}alkyl-C(O)-N(H)-;

Q^1 představuje 5- nebo 6členný monocyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 4 heteroatomy zvolené z N a S; a

m představuje číslo 0 nebo 2,

výhodněji

R^1 představuje C_{1-5} alkylskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, nebo skupinu Q^1-, mono- nebo di-(C_{1-8} alkyl)aminoskupinu, přičemž C_{1-5} alkylskupina je popřípadě substituována C_{1-3} alkylskupinou, hydroxyskupinou, oxoskupinou, pyrrolidinylskupinou, piperidylskupinou, oxopyrrolidinylskupinou, oxopiperidylskupinou, skupinou Q^1- nebo C_{1-4}alkyl-C(O)-N(H)-; a

Q^1 představuje 5- až 12členný monocyklický aromatický kruhový systém, který popřípadě obsahuje až 2 heteroatomy zvolené z N a S,

výhodněji

R^1 představuje C_{1-5} alkylskupinu, mono- nebo di(C_{1-8} alkyl)-aminoskupinu, pyrrolidinylskupinu nebo pyridylskupinu popřípadě substituovanou C_{1-3} alkylskupinou, hydroxyskupinou, oxoskupinou, 5- nebo 6členným monocyklickým aromatickým kruhem, který obsahuje 1 nebo 2 heteroatomy zvolené z N a S nebo skupinou C_{1-4}alkyl-C(O)-N(H)-,

nejvýhodněji

R^1 představuje methylskupinu, ethylskupinu, n-propylskupinu, isopropylskupinu, n-butylskupinu, isobutylskupinu, neopentylskupinu, thiazolylethylskupinu, methylaminoskupinu, dimethylaminoskupinu, pyrrolidinylskupinu, pyridylskupinu nebo 1-acetylamino-1-methylethylskupinu.

Ve sloučeninách obecného vzorce I R^2 přednostně představuje vodík nebo C_{1-4} alkylskupinu, nejvýhodněji vodík.

Ve sloučeninách obecného vzorce I A přednostně představuje 5- až 6členný monocyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 2 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry a je popřípadě substituován až 2 substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, C_{1-4} alkylskupiny, halogensubstituované C_{1-4} alkylskupiny, hydroxyskupiny, C_{1-4} alkoxyskupiny a halogensubstituované C_{1-4} alkoxyskupiny, výhodněji 5- až 6-členný monocyklický aromatický kruh, který je popřípadě substituovaný halogenem, C_{1-4} alkylskupinou nebo C_{1-4} alkoxyskupinou, výhodněji 5- až 6členný monocyklický aromatický kruhový systém, který je popřípadě substituován halogenem nebo C_{1-4} alkylskupinou, výhodněji 5- až 6členný monocyklický aroma-

19.02.04

tický kruhový systém, nejvýhodněji fenylskupinu nebo pyridylskupinu.

Ve sloučeninách obecného vzorce I B přednostně představuje C_{3-7} cykloalkylen nebo C_{1-6} alkylen popřípadě substituovanou oxoskupinou nebo C_{1-3} alkylskupinou, výhodněji C_{1-3} alkylen popřípadě substituovaný C_{1-3} alkylskupinou, výhodněji C_{1-2} alkylen popřípadě substituovaný methylskupinou, nejvýhodněji ethylen nebo propylen.

Ve sloučeninách obecného vzorce I W přednostně představuje skupinu NH, N-C_{1-4} alkylskupinu, O nebo skupinu N-OH, výhodněji skupinu NH, N-C_{1-2} alkylskupinu nebo O, nejvýhodněji skupinu NH, N-CH_3 nebo O.

Ve sloučeninách obecného vzorce I

Z přednostně představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 3 heteroatomy zvolené z N, O a S a je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkenylskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, kyanoskupinou, HO-C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou, aminosulfonylskupinou, skupinou C_{1-4} alkylC(=O)-, $R^3C(=O)N(R^4)$-, HO(O=)C-, C_{1-4} alkyl-O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-C(=O)NH-, Q^2-$S(O)_m$-, Q^2-O-, Q^2-$N(R^3)$- nebo Q^2-;

m představuje číslo 0 nebo 2;

R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny z vodíku a C_{1-4} alkylskupiny; a

Q^2 představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh nebo 8- až 12členný tricyklický kruh popřípadě obsahující až 3 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry, přičemž 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický

aromatický kruh je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkenylskupinou, C_{1-4} alkynylskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinou, C_{1-4} alkylthioskupinou, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminoskupinou, kyanoskupinou, HO-C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou, aminosulfonylskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-(O=)C-, $R^3(R^4)C(=O)N$-, HO(O=)C-, C_{1-4} alkyl--O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinou, C_{3-7} cykloalkylskupinou nebo skupinou C_{1-4} alkyl-C(=O)NH-,

výhodněji

Z představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický kruh, který popřípadě obsahuje až 3 heteroatomy zvolené z N a S, přičemž 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkenylskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, kyanoskupinou, skupinou $R^3C(=O)N(R^4)$-, C_{1-4} alkyl-O(O=)C-, Q^2-$S(O)_m$-, Q^2-O-, Q^2-$N(R^3)$- nebo Q^2-;

m představuje číslo 0 nebo 2;

R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny z vodíku a C_{1-4} alkylskupiny; a

Q^2 představuje 5- nebo 6členný monocyklický aromatický kruh nebo 8- až 12členný tricyklický kruh popřípadě obsahující až 3 heteroatomy zvolené z N a S, přičemž 5- nebo 6-členný monocyklický aromatický kruh je popřípadě substituován halogenem;

výhodněji

Z představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 3 heteroatomy

zvolené z dusíku a síry, přičemž 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkenylskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, kyanoskupinou, skupinou $R^3C(=O)N(R^4)$-, C_{1-4} alkyl-O(O=)C-, Q^2-$S(O)_m$-, Q^2-O-, Q^2-$N(R^3)$- nebo Q^2-;

m představuje číslo 0 nebo 2;

R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny z vodíku a C_{1-4} alkylskupiny; a

Q^2 představuje 5- nebo 6členný monocyklický aromatický kruh nebo 8- až 12členný tricyklický kruh popřípadě obsahující 1 atom síry, přičemž 5- nebo 6členný monocyklický aromatický kruh je popřípadě substituován halogenem;

výhodněji

Z představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 3 heteroatomy zvolené z dusíku a síry, přičemž 5- až 12členný monocyklický aromatický kruh je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, nitroskupinou, skupinou $R^3C(=O)N(R^4)$- nebo Q^2-;

R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny z vodíku a C_{1-4} alkylskupiny; a

Q^2 představuje 5- nebo 6členný monocyklický aromatický kruhový systém;

výhodněji

Z představuje 5- až 10členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 3 heteroatomy zvolené z dusíku a síry, přičemž 5- až 10členný monocyklický aromatický kruh je popřípadě substituován chlorem, bromem,

methylskupinou, nitroskupinou, skupinou $CH_3C(=O)NH-$, tBuC(=O)NH- nebo fenylskupinou;

nejvýhodněji

Z představuje fenylskupinu, pyrazolylskupinu, thiazolylskupinu, thiadiazolylskupinu, thienylskupinu, naftylskupinu nebo benzothienylskupinu, přičemž fenylskupina, pyrazolylskupina, thiazolylskupina, thiadiazolylskupina a thienylskupina je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými z chloru, bromu, methylskupiny, acetylaminoskupiny, pivaloylaminoskupiny, nitroskupiny a fenylskupiny.

Přednostní skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří sloučeniny obecného vzorce I, kde

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z dusíku a skupin CH a C(L);

R^1 představuje vodík, C_{1-8} alkylskupinu, C_{2-8} alkenylskupinu, C_{2-8} alkynylskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, C_{1-8} alkoxyskupinu, halogensubstituovanou C_{1-8} alkoxyskupinu, skupinu C_{1-8} alkyl-$S(O)_m$-, Q^1-, pyrrolidinylskupinu, piperidylskupinu, oxopyrrolidinylskupinu, oxopiperidylskupinu, aminoskupinu, mono- a di(C_{1-8} alkyl)aminoskupinu, skupinu C_{1-4}alkyl-C(=O)-$N(R^3)$- a C_{1-4}alkyl-$S(O)_m$-$N(R^3)$-, přičemž C_{1-8} alkylskupina, C_{2-8} alkenylskupina a C_{2-8} alkynylskupina jsou popřípadě substituovány halogenem, C_{1-3} alkylskupinou, hydroxyskupinou, oxoskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-$S(O)_m$-, C_{3-7} cykloalkylskupinou, kyanoskupinou, indanylskupinou, 1,2,3,4-tetrahydronaftylskupinou, 1,2-dihydronaftylskupinou, pyrrolidinylskupinou, piperidylskupinou, oxopyrrolidinylskupinou, oxopiperidylskupinou, skupinou Q^1-, Q^1-C(=O)-, Q^1-O-, Q^1-$S(O)_m$-, Q^1-C_{1-4}alkyl-O-, Q^1-C_{1-4}alkyl-$S(O)_m$-, Q^1-C_{1-4}alkyl-C(=O)-$N(R^3)$-, nebo C_{1-4}alkyl-C(=O)-$N(R^3)$-;

19.02.04

Q^1 představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 4 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry, a je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinou, C_{1-4} alkylthioskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminoskupinou, kyanoskupinou, skupinou HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4}alkyl, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou, aminosulfonylskupinou, skupinou C_{1-4} alkylC(=O)-, HO(O=)C-, C_{1-4} alkyl-O(O)C-, $R^3N(R^4)C(=O)$-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinou, C_{3-7} cykloalkylskupinou, skupinou $R^3C(=O)N(R^4)$- nebo $NH_2(HN=)C$-;

A představuje 5- až 6členný monocyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 2 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry, přičemž tento 5- až 6členný monocyklický aromatický kruh je popřípadě substituován až 2 substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, C_{1-4} alkylskupiny, halogensubstituované C_{1-4} alkylskupiny, hydroxyskupiny, C_{1-4} alkoxyskupiny a halogensubstituované C_{1-4} alkoxyskupiny;

B představuje C_{3-7} cykloalkylen nebo C_{1-6} alkylen popřípadě substituovaný oxoskupinou nebo C_{1-3} alkylskupinou;

W představuje skupinu NH, N-C_{1-4} alkyl, O nebo N-OH;

R^2 představuje vodík nebo C_{1-4} alkylskupinu;

Z představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 3 heteroatomy zvolené z dusíku a síry, přičemž tento 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkenylskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, kyanoskupinou, HO-C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou, aminosulfo-

19.02.04

nylskupinou, skupinou C_{1-4} alkylC(=O)-, $R^3C(=O)N(R^4)$-, HO(O=)C-, C_{1-4} alkyl-O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinou, skupinou C_{1-4}alkyl-C(=O)NH-, Q^2-$S(O)_m$-, Q^2-O-, Q^2-$N(R^3)$- nebo Q^2-;

L představuje halogen, C_{1-4} alkylskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinu, hydroxyskupinu, C_{1-4} alkoxyskupinu, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminoskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinu, kyanoskupinu, HO-C_{1-4} alkylskupinu, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkylskupinu, C_{1-4} alkylsulfonylskupinu, aminosulfonylskupinu, skupinu C_{1-4} alkylC(=O)-, HO(O=)C-, C_{1-4} alkyl--O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, skupinu $R^3C(=O)N(R^4)$-, $R^3N(R^4)C(=O)$-, $R^3N(R^4)S(O)_m$-, Q^2-; Q^2-C(=O)-, Q^2-O-, Q^2-C_{1-4}alkyl-O-, nebo dvě sousední skupiny L jsou popřípadě spojeny za vzniku alkylenového řetězce se 3 nebo 4 členy, kde jsou jeden nebo dva atomy uhlíku, které spolu nesousedí, popřípadě nahrazeny atomy kyslíku;

m představuje číslo 0 nebo 2;

R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny z vodíku a C_{1-4} alkylskupiny; a

Q^2 představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, nebo 8- až 12členný tricyklický kruh popřípadě obsahující až 3 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry, přičemž 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkenylskupinou, C_{1-4} alkynylskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinou, C_{1-4} alkylthioskupinou, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminoskupinou, kyanoskupinou, HO-C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou, aminosulfonylskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-(O=)C-, $R^3(R^4)C(=O)N$-, HO(O=)C-, C_{1-4} alkyl--O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinou, C_{3-7} cykloalkylskupinou nebo skupinou C_{1-4} alkyl-C(=O)NH-.

Další přednostní skupina sloučenin podle vynálezu obsahuje sloučeniny obecného vzorce I, kde

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z N, CH a C(L);

R^1 představuje vodík, C_{1-8} alkylskupinu, C_{2-8} alkenylskupinu, C_{2-8} alkynylskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, skupinu Q^1-, pyrrolidinylskupinu, piperidylskupinu, oxopyrrolidinylskupinu, oxopiperidylskupinu, aminoskupinu, mono- nebo di(C_{1-8} alkyl)aminoskupinu, přičemž C_{1-8} alkylskupina je popřípadě substituována halogenem, C_{1-3} alkylskupinou, hydroxyskupinou, oxoskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-S(O)$_m$-, C_{3-7} cykloalkylskupinou, kyanoskupinou, indanylskupinou, pyrrolidinylskupinou, piperidylskupinou, oxopyrrolidinylskupinou, oxopiperidylskupinou, skupinou Q^1-, Q^1-C(O)-, Q^1-O-, Q^1-S-, Q^1-C_{1-4} alkyl-O- nebo C_{1-4}alkyl-C(O)-N(R^3)-;

Q^1 představuje 5- až 12členný monocyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 4 heteroatomy zvolené z dusíku a síry a je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou a skupinou C_{1-4} alkylC(=O)-;

A představuje 5- až 6členný monocyklický aromatický kruh popřípadě substituovaný halogenem, C_{1-4} alkylskupinou nebo C_{1-4} alkoxyskupinou;

B představuje C_{3-7} cykloalkylen nebo C_{1-6} alkylen popřípadě substituovaný oxoskupinou nebo C_{1-3} alkylskupinou;

W představuje skupinu NH, N-C_{1-4} alkyl, O nebo N-OH;

R^2 představuje vodík nebo C_{1-4} alkylskupinu;

Z představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 3 heteroatomy

19.02.04

zvolené z dusíku a síry, přičemž tento 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh je popřípadě substituován halogenem C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkenylskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, kyanoskupinou, skupinou $R^3C(=O)N(R^4)$-, C_{1-4} alkyl-O(O=)C-, Q^2-$S(O)_m$-, Q^2-O-, Q^2-$N(R^3)$- nebo Q^2-;

L představuje halogen, C_{1-4} alkylskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinu, hydroxyskupinu, C_{1-4} alkoxyskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinu, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminoskupinu, kyanoskupinu, HO-C_{1-4} alkylskupinu, C_{1-4} alkylsulfonylskupinu, aminosulfonylskupinu, skupinu C_{1-4} alkyl-C(=O)-, HO(O=)C-, C_{1-4} alkyl-O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, skupinu $R^3C(=O)N(R^4)$-, $R^3N(R^4)C(=O)$-, $R^3N(R^4)S(O)_m$-, Q^2-, Q^2-C(=O)-, Q^2-O-, Q^2-C_{1-4}alkyl-O-, nebo dvě sousední skupiny L jsou popřípadě spojeny za vzniku alkylenového řetězce se 3 nebo 4 členy, kde jeden nebo dva atomy uhlíku, které spolu nesousedí, jsou popřípadě nahrazeny atomy kyslíku;

m představuje číslo 0 nebo 2;

R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny z vodíku a C_{1-4} alkylskupiny; a

Q^2 představuje 5- nebo 6členný monocyklický aromatický kruh, nebo 8- až 12členný tricyklický kruh obsahující až 3 heteroatomy zvolené z dusíku a síry, přičemž 5- nebo 6členný monocyklický aromatický kruh je popřípadě substituován halogenem.

Další přednostní skupina sloučenin podle vynálezu obsahuje sloučeniny obecného vzorce I, kde

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z N, CH a C(L);

R^1 představuje vodík, C_{1-8} alkylskupinu, C_{2-8} alkenylskupinu, C_{2-8} alkynylskupinu nebo C_{3-7} cykloalkylskupinu, přičemž C_{1-8} alkylskupina je popřípadě substituována halogenem, C_{1-3} alkylskupinou, hydroxyskupinou, oxoskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-$S(O)_m$-, C_{3-7} cykloalkylskupinou, kyanoskupinou, indanylskupinou, pyrrolidinylskupinou, piperidylskupinou, oxopyrrolidinylskupinou, oxopiperidylskupinou, skupinou Q^1-, Q^1-C(=O)-, Q^1-O-, Q^1-S-, Q^1-C_{1-4} alkyl-O- nebo C_{1-4}alkyl-C(O)-$N(R^3)$-;

Q^1 představuje 5- nebo 6členný monocyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 4 heteroatomy zvolené z dusíku a síry;

A představuje 5- až 6členný monocyklický aromatický kruhový systém, který je popřípadě substituován halogenem nebo C_{1-4} alkylskupinou;

B představuje nebo C_{3-7} cykloalkylen nebo C_{1-6} alkylen popřípadě substituovaný oxoskupinou nebo C_{1-3} alkylskupinou;

W představuje skupinu NH, N-C_{1-4} alkyl, O nebo N-OH;

R^2 představuje vodík nebo C_{1-4} alkylskupinu;

Z představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 3 heteroatomy zvolené z dusíku a síry, přičemž tento 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkenylskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, kyanoskupinou, skupinou $R^3C(=O)N(R^4)$-, C_{1-4} alkyl-O(O=)C-, Q^2-$S(O)_m$-, Q^2-O-, Q^2-$N(R^3)$- nebo Q^2-;

L představuje halogen, C_{1-4} alkylskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinu, hydroxyskupinu, C_{1-4} alkoxyskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinu, kyanoskupinu, HO-C_{1-4}

19.02.04

alkylskupinu, C_{1-4} alkylsulfonylskupinu, aminosulfonylskupinu, skupinu C_{1-4} alkylC(=O), HO(O=)C-, C_{1-4} alkyl-O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, skupinu $R^3C(=O)NR^4$-, $R^3N(R^4)C(=O)$-, $R^3N(R^4)S(O)_m$-, Q^2-, Q^2-C(=O)-, Q^2-O-, Q^2-C_{1-4}alkyl-O-, nebo dvě sousední skupiny L jsou popřípadě spojeny za vzniku alkylenového řetězce se 3 nebo 4 členy, kde jeden nebo dva atomy uhlíku, které spolu nesousedí, jsou popřípadě nahrazeny atomy kyslíku;

m představuje číslo 0 nebo 2;

R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny z vodíku a C_{1-4} alkylskupiny; a

Q^2 představuje 5- nebo 6členný monocyklický aromatický kruh nebo 8- až 12členný tricyklický kruh popřípadě obsahující 1 atom síry, přičemž tento 5- nebo 6členný monocyklický aromatický kruh je popřípadě substituován halogenem.

Další přednostní skupina sloučenin podle vynálezu obsahuje sloučeniny obecného vzorce I, kde

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z N, CH a C(L);

R^1 představuje C_{1-5} alkylskupinu nebo C_{3-7} cykloalkylskupinu, přičemž C_{1-5} alkylskupina je popřípadě substituována C_{1-3} alkylskupinou, hydroxyskupinou, oxoskupinou, pyrrolidinylskupinou, piperidylskupinou, oxopyrrolidinylskupinou, oxopiperidylskupinou, skupinou Q^1- nebo C_{1-4}alkyl-C(O)-N(H)-;

Q^1 představuje 5- až 12členný monocyklický aromatický kruhový systém, který popřípadě obsahuje až 2 heteroatomy zvolené z dusíku a síry;

A představuje 5- až 6členný monocyklický aromatický kruhový systém;

19.02.04

B představuje C_{1-3} alkylen popřípadě substituovaný C_{1-3} alkylskupinou;

W představuje skupinu NH, N-C_{1-2} alkyl nebo O;

R^2 představuje vodík;

Z představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 3 heteroatomy zvolené z dusíku a síry, přičemž tento 5- až 12členný monocyklický aromatický kruh je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, nitroskupinou, skupinou $R^3C(=O)N(R^4)$- nebo Q^2-;

L představuje halogen, C_{1-4} alkylskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinu, hydroxyskupinu, C_{1-4} alkoxyskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinu, kyanoskupinu, HO-C_{1-4} alkylskupinu, acetylskupinu, skupinu $R^3N(R^4)C(=O)$-, $R^3N(R^4)S(O)_m$-, Q^2- nebo Q^2-C(=O)-, nebo dvě sousední skupiny L jsou spojeny za vzniku methylendioxyskupiny;

R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny z vodíku a C_{1-4} alkylskupiny; a

Q^2 představuje 5- nebo 6členný monocyklický aromatický kruhový systém.

Další přednostní skupina sloučenin podle vynálezu obsahuje sloučeniny obecného vzorce I, kde

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z N, CH a C-L;

R^1 představuje C_{1-5} alkylskupinu popřípadě substituovanou C_{1-3} alkylskupinou, hydroxyskupinou, oxoskupinou, 5- nebo 6členným monocyklickým aromatický kruhem, přičemž tento 5- nebo 6členný monocyklický aromatický kruh obsahuje 1 nebo 2

19.02.04

heteroatomy zvolené z dusíku a síry, nebo skupinou C_{1-4}alkyl-$-C(O)-N(R^3)-$;

A představuje fenylskupinu;

B představuje C_{1-2} alkylen popřípadě substituovaný methylskupinou;

W představuje skupinu NH, $N-CH_3$ nebo O;

R^2 představuje vodík;

Z představuje 5- až 10členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 3 heteroatomy zvolené z dusíku a síry, přičemž 5- až 10členný monocyklický aromatický kruh je popřípadě substituován chlorem, bromem, methylskupinou, nitroskupinou, skupinou $CH_3C(=O)NH-$, tBuC(=O)NH- nebo fenylskupinou; a

L představuje chlor, methylskupinu, trifluormethylskupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, kyanoskupinu, acetylskupinu, skupinu $-C(=O)NH_2$, trifluormethyloxyskupinu, methansulfonylskupinu nebo 1-hydroxy-1-methylethylskupinu, nebo dvě sousední skupiny L jsou spojeny za vzniku methylendioxyskupiny.

Další přednostní skupina sloučenin podle vynálezu obsahuje sloučeniny obecného vzorce I, kde

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z N, CH a C-L;

R^1 představuje methylskupinu, ethylskupinu, n-propylskupinu, isopropylskupinu, n-butylskupinu, isobutylskupinu, neopentylskupinu, thiazolylethylskupinu, methylaminoskupinu, dimethylaminoskupinu, pyrrolidinylskupinu, pyridylskupinu nebo 1-acetylamino-1-methylethylskupinu;

19.02.04

A představuje fenylskupinu;

B představuje ethylen nebo propylen;

W představuje skupinu NH, N-CH_3 nebo O;

R^2 představuje vodík;

Z představuje fenylskupinu, pyrazolylskupinu, thiazolylskupinu, thiadiazolylskupinu, thienylskupinu, naftylskupinu nebo benzothienylskupinu, přičemž tato fenylskupina, pyrazolylskupina, thiazolylskupina, thiadiazolylskupina a thienylskupina je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými z chloru, bromu, methylskupiny, acetylaminoskupiny, pivaloylaminoskupiny, nitroskupiny a fenylskupiny; a

L představuje chlor, methylskupinu, trifluormethylskupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, kyanoskupinu, acetylskupinu, skupinu -C(=O)NH_2, trifluormethyloxyskupinu, methansulfonylskupinu nebo 1-hydroxy-1-methylethylskupinu, nebo dvě sousední skupiny L jsou spojeny za vzniku methylendioxyskupiny.

Další přednostní skupina sloučenin podle vynálezu obsahuje sloučeniny obecného vzorce I, kde

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou zvoleny tak, že

a) Y^1 a Y^3 představují C(L), Y^2 představuje CH a Y^4 představuje N;

b) Y^1 představuje CH, Y^2 a Y^3 představují C(L) a Y^4 představuje N;

c) Y^1, Y^2 a Y^3 představují C(L) a Y^4 představuje N;

d) Y^1 a Y^3 představují C(L), Y^2 představuje N a Y^4 představuje CH;

19.02.04

e) Y^1 představuje C(L) a Y^2, Y^3 a Y^4 představují CH;

f) Y^1, Y^3 a Y^4 představují CH, a Y^2 představuje C(L);

g) Y^1, Y^2 a Y^3 představují CH, a Y^4 představuje C(L);

h) Y^1 a Y^2 představují C(L), a Y^3 a Y^4 představují CH;

i) Y^1 a Y^3 představují C(L), a Y^2 a Y^4 představují CH;

j) Y^1 a Y^4 představují CH, a Y^2 a Y^3 představují C(L);

k) Y^1 a Y^2 představují CH, Y^3 představuje C(L) a Y^4 představuje N;

l) Y^1 a Y^3 představují CH, Y^2 představuje C(L) a Y^4 představuje N;

m) Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 představují CH;

n) Y^1 a Y^2 představují C(L), Y^3 představuje CH a Y^4 představuje N;

o) Y^1, Y^2 a Y^4 představují CH, a Y^3 představuje C(L);

p) Y^1 a Y^2 představují C(L), Y^3 představuje N a Y^4 představuje CH;

q) Y^1 a Y^3 představují C(L), a Y^2 a Y^4 představují N;

r) Y^1 představuje C(L), Y^2 a Y^3 představují CH, a Y^4 představuje N; a

s) Y^2 představuje C(L), Y^1 a Y^3 představují CH, a Y^4 představuje N;

R^1 představuje methyl-, ethyl-, n-propyl-, isopropyl-, n--butyl-, isobutyl-, neopentyl-, thiazolylethyl-, methylamino-, dimethylamino-, pyrrolidinyl-, pyridyl- nebo 1-acetylamino-1-methylethylskupinu;

A představuje fenylskupinu;

B představuje ethylen nebo propylen;

W představuje skupinu NH, N-CH_3 nebo O;

R^2 představuje vodík;

Z představuje fenyl-, pyrazolyl-, thiazolyl,- thiadiazolyl-, thienyl-, naftyl- nebo benzothienylskupinu, přičemž tato fenyl-, pyrazolyl-, thiazolyl-, thiadiazolyl- a thienylskupina je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými z chloru, bromu, methylskupiny, acetylaminoskupiny, pivaloylaminoskupiny, nitroskupiny a fenylskupiny; a

L představuje chlor, methylskupinu, trifluormethylskupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, kyanoskupinu, acetylskupinu, skupinu -C(=O)NH_2, trifluormethyloxyskupinu, methansulfonylskupinu nebo 1-hydroxy-1-methylethylskupinu, nebo dvě sousední skupiny L jsou spojeny za vzniku methylendioxyskupiny.

Další přednostní skupina sloučenin podle vynálezu obsahuje sloučeniny obecného vzorce I, kde

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou zvoleny tak, že

a) Y^1 a Y^3 představují C(L), Y^2 představuje CH a Y^4 představuje N;

b) Y^1 představuje CH, Y^2 a Y^3 představují C(L) a Y^4 představuje N;

c) Y^1, Y^2 a Y^3 představují C(L) a Y^4 představuje N;

d) Y^1 a Y^3 představují C(L), Y^2 představuje N a Y^4 představuje CH;

e) Y^1 představuje C(L) a Y^2, Y^3 a Y^4 představují CH;

19.02.04

f) Y^1, Y^3 a Y^4 představují CH, a Y^2 představuje C(L);

g) Y^1, Y^2 a Y^3 představují CH, a Y^4 představuje C(L);

h) Y^1 a Y^2 představují C(L), a Y^3 a Y^4 představují CH;

i) Y^1 a Y^3 představují C(L), a Y^2 a Y^4 představují CH;

nebo

j) Y^1 a Y^4 představují CH, a Y^2 a Y^3 představují C(L);

R^1 představuje methyl-, ethyl-, n-propyl-, isopropyl-, n--butyl-, isobutyl-, neopentyl-, thiazolylethyl-, methylamino-, dimethylamino-, pyrrolidinyl-, pyridyl- nebo 1-acetylamino-1--methylethylskupinu;

A představuje fenylskupinu;

B představuje ethylen nebo propylen;

W představuje skupinu NH, N-CH_3 nebo O;

R^2 představuje vodík;

Z představuje fenyl-, pyrazolyl-, thiazolyl-, thiadiazolyl-, thienyl-, naftyl- nebo benzothienylskupinu, přičemž tato fenyl-, pyrazolyl-, thiazolyl-, thiadiazolyl- a thienylskupina je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými z chloru, bromu, methylskupiny, acetylaminoskupiny, pivaloylaminoskupiny, nitroskupiny a fenylskupiny; a

L představuje chlor, methylskupinu, trifluormethylskupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, kyanoskupinu, acetylskupinu, skupinu -C(=O)NH_2, trifluormethyloxyskupinu, methansulfonylskupinu nebo 1-hydroxy-1-methylethylskupinu, nebo dvě sousední skupiny L jsou spojeny za vzniku methylendioxyskupiny.

Jako jednotlivé sloučeniny podle vynálezu, kterým se dává přednost lze uvést:

3-(4-{2-[({[(5-chlor-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin;

3-(4-{2-[({[(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin;

N-[5-({[({2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin--3-yl)fenyl]ethyl}amino)karbonyl]amino}sulfonyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]acetamid;

6-ethyl-5-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)-amino]ethyl}fenyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzimidazol;

6-chlor-5-kyano-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenylsulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol;

2-ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[methyl({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin;

2-ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-aminokarbonyl)amino]propyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3--yl)fenyl]-1-methylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbo-nyl)amino]ethyl}fenyl)-2-propyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

2-isopropyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

2-butyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

19.02.04

2-isobutyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]aminokarbo-nyl)amino]ethyl}fenyl)-2-neopentyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbo-nyl)amino]ethyl}fenyl)-2-[2-(1,3-thiazol-2-yl)ethyl]-3H--imidazo[4,5-b]pyridin;

3-{4-[2-({[(4-bifenylsulfonyl)amino]karbonyl}amino)ethyl]-fenyl}-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

2-ethyl-5,7-dimethyl-3-{4-[2-({[(1-naftylsulfonyl)amino]karbo-nyl}amino)ethyl]fenyl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

2-ethyl-5,7-dimethyl-3-{4-[2-({[(2-naftylsulfonyl)amino]karbo-nyl}amino)ethyl]fenyl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

2-ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(2-thienyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

3-(4-{2-[({[(5-chlor-2-thienyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]-ethyl}fenyl)2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

3-(4-{2-[({[(4,5-dichlor-2-thienyl)sulfonyl]amino}karbonyl)-amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin;

3-{4-[2-({[(1-benzothien-2-ylsulfonyl)amino]karbonyl}amino)-ethyl]fenyl}-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

3-(4-{2-[({[(2-chlorfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]-ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

2-ethyl-5,6-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

5,6-dichlor-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

5-chlor-2-ethyl-7-methyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

6-kyano-2-ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin;

2-ethyl-4,6-dimethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin;

4-methyl-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)benzimidazol;

7-chlor-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)benimidazol;

5-methoxy-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)benzimidazol;

5-acetyl-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)benzimidazol;

5-kyano-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol;

2-ethyl-5-hydroxy-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol;

2-ethyl-4,5-dimethyl-1-(4-2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol;

4,6-dimethyl-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)benzimidazol;

5,6-dimethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbo-nyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol;

19.02.04

5,6-dichlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol;

2-[4-(5,6-dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethyl-(4--methylfenyl)sulfonylkarbamát;

6-chlor-5-trifluormethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol;

4-(6-chlor-2-ethyl-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

5-chlor-6-methyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol;

6-chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5-karboxamid;

2-ethyl-3-{4-[2-({[({3-[hydroxy(oxido)amino]fenyl}sulfonyl)-amino]karbonyl}amino)ethyl]fenyl}-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin;

3-(4-{2-[({[(4-chlorfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]-ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

n-[4-({[({2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin--3-yl)fenyl]ethyl}amino)karbonyl]amino}sulfonyl)fenyl]-2,2-dimethylpropanamid;

3-(4-(2-[({[(2-chlorfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]-ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

3-(4-(2-[({[(3-chlorfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]-ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

3-(4-{2-[({[(5-chlor-2-thienyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]-ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

19.02.04

3-(4-{2-[({[(5-brom-2-thienyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]-ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

3-(4-{2-[({[(2-bromfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]-ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

3-{4-[2-({[({4-chlor-3-nitrofenyl}sulfonyl)amino]karbonyl}-amino)ethyl]fenyl}-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin;

2-[4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

2-(4-[5,7-dimethyl-2-(methylamino)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3--yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

N-{[(2-{4-[5,7-dimethyl-2-(methylamino)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzen-sulfonamid;

N-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(1-hydroxy-1-methylethyl)-1H-benzimi-dazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfon-amid;

2-ethyl-4,6-dimethyl-1-(4-2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5-karbox-amid;

2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(2-chlorfenyl)sulfonylkarbamát;

2-{5-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1--yl]-2-pyridinyl}ethyl-4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1--yl]fenyl}ethyl(5-methyl-2-pyridinyl)sulfonylkarbamát;

2-{4-[6-chlor-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

2-{4-[6-chlor-2-(4-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

2-{4-[5-(aminokarbonyl)-6-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl]-fenyl}fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

N-{[(2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol--1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamid;

2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1--yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

N-[({2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3--yl)fenyl]ethyl}amino)karbonyl]-2-thiofensulfonamid;

2-[4-(4,6-dimethyl-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

2-[4-(2-butyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1--yl]fenyl}ethyl-(5-chlor-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfo-nylkarbamát;

2-{4-[4,6-dimethyl-2-(3-fenylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin--1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

2-{4-[6-chlor-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benz-imidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

(1S)-2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-methylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

2-{6-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-3-pyridinyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

19.02.04

N-{[(2-{4-[6-chlor-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-(trifluor-methyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4--methylbenzensulfonamid;

N-([(2-{4-[5,7-dimethyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methyl-benzensulfonamid;

2-{4-[2-(1,1-dimethylethyl)-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]-pyridin-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

2-{4-[2-[1-(acetylamino)-1-methylethyl]-6-chlor-5-(trifluor-methyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfo-nylkarbamát;

6-chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[methyl({[(4-methylfenyl)sulfonyl]ami-no}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5-karboxamid

a jejich soli.

Jako jednotlivé sloučeniny podle vynálezu, kterým se dává největší přednost, lze uvést

6-ethyl-5-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)-amino]ethyl}fenyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzimidazol;

6-chlor-5-kyano-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenylsulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol;

2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5b]pyridin-3-yl)-fenyl]-1-methylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbo-nyl)amino]ethyl}fenyl)-2-[2-(1,3-thiazol-2-yl)ethyl]-3H--imidazo[4,5-b]pyridin;

2-ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(2-thienyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

19.02.04

3-(4-{2-[({[(2-chlorfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]-ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

2-ethyl-5,6-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

5,6-dichlor-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;

2-ethyl-4,6-dimethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin;

5-methoxy-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)benzimidazol;

5-acetyl-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)benzimidazol;

5-kyano-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol;

2-ethyl-5-hydroxy-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol;

2-ethyl-4,5-dimethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol;

4-(6-chlor-2-ethyl-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

6-chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5-karboxamid;

2-[4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

2-{4-[5,7-dimethyl-2-(methylamino)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3--yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

N-{[(2-(4-[5,7-dimethyl-2-(methylamino)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamid;

N-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(1-hydroxy-1-methylethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamid;

2-ethyl-4,6-dimethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5-karboxamid;

2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1--yl]fenyl}ethyl-(2-chlorfenyl)sulfonylkarbamát;

2-{5-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1--yl]-2-pyridinyl}ethyl-4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1--yl]fenyl}ethyl-(5-methyl-2-pyridinyl)sulfonylkarbamát;

2-{4-[6-chlor-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

2-{4-[6-chlor-2-(4-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

2-{4-[5-(aminokarbonyl)-6-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1--yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

N-{[(2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol--1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamid;

2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1--yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

N-[({2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3--yl)fenyl]ethyl}amino)karbonyl]-2-thiofensulfonamid;

2-[4-(4,6-dimethyl-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

2-[4-(2-butyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

2-(4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1--yl]fenyl}ethyl-(5-chlor-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonylkarbamát;

2-{4-[4,6-dimethyl-2-(3-fenylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin--1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

2-{4-[6-chlor-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

(1S)-2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol--1-yl]fenyl}-1-methylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

2-{6-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1--yl]-3-pyridinyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

N-{[(2-{4-[6-chlor-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4--methylbenzensulfonamid;

N-{[(2-{4-[5,7-dimethyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamid;

2-{4-[2-(1,1-dimethylethyl)-4,6-dimethyl-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

2-{4-[2-[1-(acetylamino)-1-methylethyl]-6-chlor-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát;

19.02.04

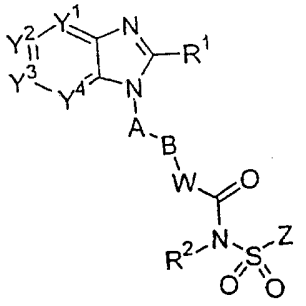
6-chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[methyl({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5-karboxamid

a jejich soli.

Obecná syntéza

Příprava sloučenin podle vynálezu je ilustrována v následujících reakčních schematech. Obecné symboly Y^1 až Y^4, R^1 až R^7, A, B, W, Z, L, m, P, Q^1 a Q^2 mají v těchto schematech a navazující diskusi výše uvedený význam, pokud není uvedeno jinak.

Imidazolové sloučeniny s anelovanou aryl- nebo heteroarylskupinou obecného vzorce I



(I)

podle vynálezu je možno připravovat různými způsoby syntézy, které jsou odborníkům v tomto oboru známy.

V požadovaném stupni dále popsaného způsobu je zavádění a odstraňování ochrany hydroxy- nebo aminoskupin za použití reaktantů a činidel možno provádět známými způsoby, jako jsou způsoby popsané v Protective Groups in Organic Synthesis, ed. T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1991). Jako typické chránicí skupiny hydroxy- nebo aminoskupin je možno uvést benzylskupinu, skupinu $C_2H_5O(C=O)$-, $CH_3(C=O)$-, terc-butyldimethylsilylskupinu (TBS), benzyloxykarbonylskupinu uváděnou jako Z a skupinu t-But-O-C(=O)- uváděnou t-Boc nebo Boc.

V reakčním schematu 1 je znázorněn způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, kde A představuje fenylskupinu, B představuje ethylen, W představuje skupinu R^{1a}-N, kde R^{1a} představuje vodík nebo C_{1-4} alkylskupinu, a R^{1b} představuje C_{1-4} alkylskupinu nebo arylskupinu (dále uváděných jako sloučeniny obecného vzorce Ia).

Sloučeniny obecného vzorce Ia je možno připravovat způsobem, který zahrnuje

(a) kopulační reakci sloučeniny vzorce 1-1 s 4-aminofenethylalkoholem, kde X představuje odstupující skupinu, jako halogen, methansulfonátovou skupinu (OMs) nebo toluensulfonátovou skupinu (OTs), za vzniku nitroanilinové sloučeniny vzorce 1-2;

(b) redukci získané nitroanilinové sloučeniny vzorce 1-2 za vzniku diaminové sloučeniny vzorce 1-3;

(c) vytvoření benzimidazolového nebo imidazopyridinového kruhu ve sloučenině vzorce 1-3 za vzniku sloučeniny vzorce 1-4;

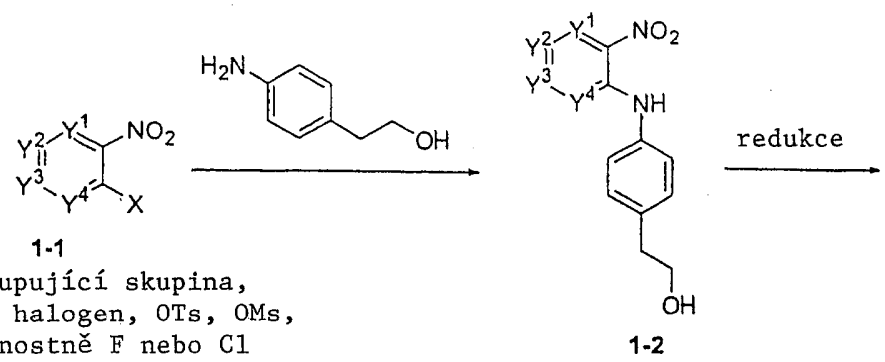
(d) hydrolýzu sloučeniny vzorce 1-4 za vzniku sloučeniny vzorce 1-5; převedení hydroxyskupiny ve sloučenině vzorce 1-5 na vhodnou odstupující skupinu, jako halogen, OMs nebo OTs za vzniku sloučeniny vzorce 1-6;

(e) aminaci sloučeniny vzorce 1-6 za vzniku aminosloučeniny vzorce 1-7 a

(f) vytvoření sulfonylmočoviny ve sloučenině vzorce 1-7 za vzniku sloučeniny vzorce Ia.

19.02.04

Schema 1

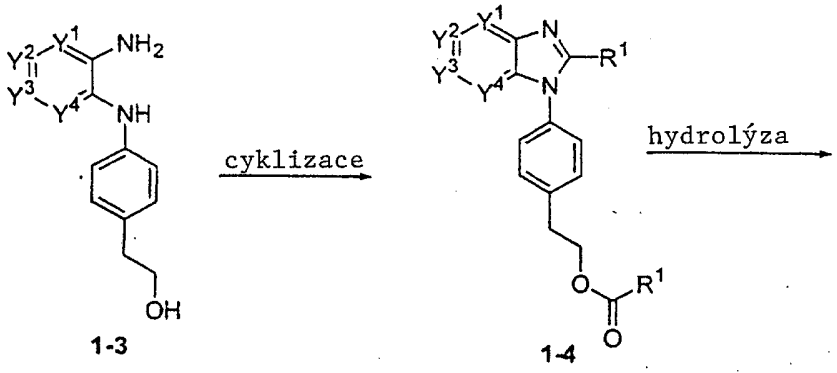


1-1

X = odstupující skupina, jako halogen, OTs, OMs, přednostně F nebo Cl

redukce

1-2

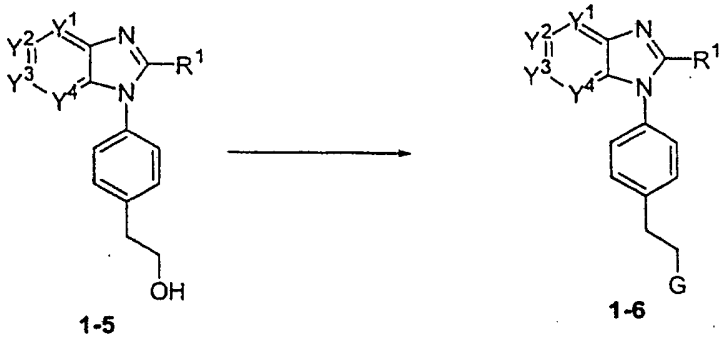


1-3

cyklizace

hydrolýza

1-4



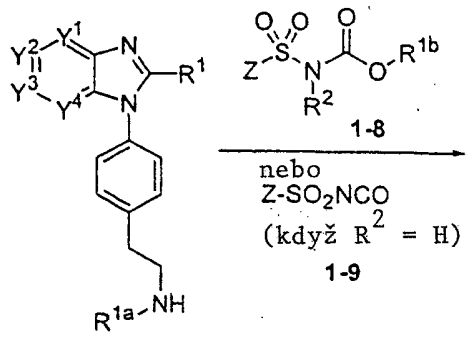
1-5

1-6

G = odstupující skupina, jako halogen, OTs, OMs, přednostně F nebo Cl

aminace

$R^{1a}NH_2$

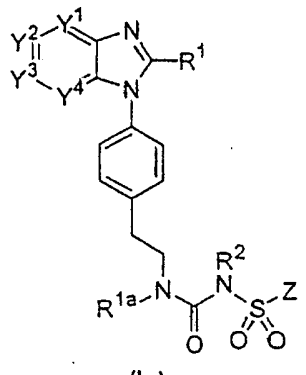


1-7

1-8

nebo $Z\text{-}SO_2NCO$ (když R^2 = H)

1-9



(Ia)

Dále jsou podrobněji popsány jednotlivé reakční stupně.

(a)-(b) Kopulační reakci (a) je možno provádět za nepřítomnosti nebo za přítomnosti báze v rozpouštědle inertním vůči reakci nebo bez použití rozpouštědla. Jako neomezující příklady přednostních bází je možno uvést hydroxidy, alkoxidy, uhličitany nebo hydridy alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný, methoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid draselný, uhličitan sodný, uhličitan draselný, fluorid draselný, hydrid sodný nebo hydrid draselný, a aminy, jako triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, 2,6-lutidin, pyridin nebo dimethylaminopyridin, za přítomnosti nebo za nepřítomnosti rozpouštědla inertního vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci lze uvést benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, pyridin, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrahydrofuran, dimethylformamid (DMF), 1,4-dioxan, dimethylsulfoxid (DMSO) a jejich směsi. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100 do 250°C, přednostně v rozmezí od 0 do 150°C, ale v případě nutnosti je možno použít teplot vyšších nebo nižších. Tato reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně po dobu 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti je možno ji provádět po dobu kratší nebo delší. Získanou sloučeninu vzorce 1-2 je možno extrahovat a podrobit redukci na sloučeninu vzorce 1-3. Redukci lze provádět za přítomnosti vhodného redukčního činidla v rozpouštědle inertním vůči reakci nebo bez použití rozpouštědla. Jako neomezující příklady přednostních redukčních činidel lze uvést lithiumaluminiumhydrid, lithiumborhydrid, železo, cín nebo zinek. Za použití železa, cínu nebo zinku jako redukčního činidla se reakce v případě potřeby provádí za kyselých podmínek za přítomnosti vody. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést methanol, ethanol, diglyme, benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan,

19.02.04

a jejich směsi. Reakční teplota obvykle leží v rozmezí od -100 do 250°C, přednostně v rozmezí od 0 do 150°C, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší. Redukci je také možno provádět za známých hydrogenačních podmínek za přítomnosti katalyzátoru obsahujícího kov pod atmosférou vodíku nebo za přítomnosti zdroje vodíku, jako hydrazinu nebo kyseliny mravenčí. V případě potřeby se reakce provádí za kyselých podmínek, například za přítomnosti kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny octové. Jako neomezující příklady přednostních katalyzátorů obsahujících kov je možno uvést katalyzátory obsahující nikl, jako Raneyův nikl, katalyzátory obsahující palladium, jako palladium na uhlíku, katalyzátory obsahující platinu, jako oxid platičitý nebo katalyzátory obsahující ruthenium, jako $RuCl_2(Ph_3P)_3$. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést methanol, ethanol, ethylacetát, THF nebo jejich směsi. Reakci lze provádět při teplotě v rozmezí od -100 do 150°C, přednostně v rozmezí od 0°C do 100°C, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

(c) Sloučeniny vzorce 1-3 je možno cyklizovat za vzniku benzimidazolového nebo imidazopyridinového kruhu jakýmkoliv syntetickým způsobem, který lze použít u strukturně příbuzných sloučenin, známým odborníkům v tomto oboru (například viz Grimmett, M. R., Imidazoles and Their Benzo Derivatives: (iii) Synthesis and Applications, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Kevin T. Potts, ed.; Pergamon Press Ltd.: Oxford, UK, 1984; sv. 5, str. 457 až 498, Grimmett, M. R., Imidazoles, Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Ichiro Shinkai, ed.; Elsevier Science Ltd.: Oxford, UK, 1996; sv. 3, str. 77-

220., Townsend L. B; Wise D. S., Bicyclo 5-6 Systems: Three Heteroatoms 2:1, Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Christopher A. Ramsden, Eds.; Elsevier Science Ltd.: Oxford, UK, 1996; sv. 7, str. 283 až 349). Sloučenina vzorce 1-3 se například nechá reagovat s vhodným cyklizačním činidlem za vzniku sloučeniny vzorce 1-4 v rozpouštědle inertním vůči reakci za přítomnosti nebo za nepřítomnosti kopulačního činidla. V případě potřeby je reakci možno katalyzovat kyselinou, jako p-toluensulfonovou kyselinou nebo kafrsulfonovou kyselinou. Jako neomezující příklady vhodných cyklizačních činidel lze uvést karboxylové kyseliny, aminokarboxylové kyseliny, anhydridy kyselin (například acetanhydrid, anhydrid kyseliny isomáselné, anhydrid kyseliny benzoové, anhydrid kyseliny isonikotinové apod.), formamidiny (například formamidinalkyláty, jako formamidinacetát), alkylkarbonylhalogenidy (například cykloalkylkarbonylhalogenidy, bicyklické nebo bicyklické heterocyklické karbonylhalogenidy, spirokarbocyklické nebo spiroheterocyklické karbonylhalogenidy), aryl- nebo arylalkylkarbonylhalogenidy (například fenylacetylhalogenidy), heteroarylkarboxylové kyseliny (například sloučeniny piperidinkarboxylových kyselin), trialkylorthoformiáty (například triethylorthoformiát) apod. Jako neomezující příklady vhodných rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrahydrofuran (THF), dimethylformamid (DMF), 1,4-dioxan, dimethylsulfoxid (DMSO) nebo jejich směsi. Vhodnými kopulačními činidly jsou činidla, kterých se typicky používá při syntéze peptidů. Jako neomezující příklady takových činidel lze uvést dicyklohexylkarbodiimid (DCC), diisopropylkarbodiimid (DIPC), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid (WSC), benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorfosfát (BOP), difenylfosforylazid (DPPA) apod. Reakci lze provádět při teplotě v rozmezí od -100°C do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty

zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až několika dní, přednostně 30 minut až 48 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

(d) Sloučeniny vzorce 1-4 lze hydrolyzovat obvyklými postupy. Hydrolýzu je možno provádět za použití báze. Jako neomezující příklady vhodných bází lze uvést hydroxidy, alkoxidy, uhličitany nebo halogenidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný, methoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid draselný, uhličitan sodný, uhličitan draselný nebo jodid lithný, za přítomnosti nebo za nepřítomnosti rozpouštědla inertního vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést vodu, methanol, ethanol, isopropylalkohol, tetrahydrofuran (THF), benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, pyridin, dichlormethan, 1,2-dichlorethan nebo jejich směsi. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí -100°C do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

(e)-(f) Stupeň (e) a stupeň (f) je možno provádět za podmínek, které jsou odborníkům v tomto oboru známy. Například hydroxyskupinu ve sloučenině vzorce 1-5 lze převést na skupinu halogenu za použití halogenačního činidla za přítomnosti nebo za nepřítomnosti rozpouštědla inertního vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních halogenačních činidel je možno jmenovat thionylchlorid, oxalylchlorid, para-toluen-sulfonylchlorid, methansulfonylchlorid, halogenovodík, jako chlorovodík nebo bromovodík, halogenid fosforitý, jako chlorid fosforitý nebo bromid fosforitý, halogenid fosforečný, jako

19.02.04

chlorid fosforečný, N-halogensukcinimid, jako N-chlorsukcinimid (NCS) nebo N-bromsukcinimid (NBS), fosforoxychlorid, trimethylsilylhalogenid, jako trimethylsilylchlorid nebo trimethylsilylbromid, činidla obsahující fosfor, jako trifenylfosfin, tributylfosfin nebo trifenylfosfit za přítomnosti zdroje halogenu, jako tetrachlormethanu, tetrabrommethanu, bromu, jodu, NBS nebo NCS. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést tetrahydrofuran (THF), benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, pyridin, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrachlormethan, tetrabrommethan nebo jejich směsi. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí -100 do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší. Alternativně je hydroxyskupinu ve sloučenině vzorce 1-5 možno převést na sulfonátovou skupinu za použití sulfonačního činidla za přítomnosti nebo za nepřítomnosti báze. Jako neomezující příklady přednostních sulfonačních činidel je možno uvést para-toluensulfonylchlorid, anhydrid para-toluensulfonové kyseliny, methansulfonylchlorid, anhydrid methansulfonové kyseliny, anhydrid trifluormethansulfonové kyseliny apod., za přítomnosti nebo za nepřítomnosti rozpouštědla inertního vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních bází je možno uvést hydroxidy, alkoxidy, uhličitany, halogenidy nebo hydridy alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný, methoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid draselný, uhličitan sodný, uhličitan draselný, fluorid draselný, hydrid sodný nebo hydrid draselný, a aminy, jako triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, pyridin nebo dimethylaminopyridin za přítomnosti nebo za nepřítomnosti rozpouštědla inertního vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních rozpouš-

19.02.04

tědel inertních vůči reakci je možno uvést benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, pyridin, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrahydrofuran, dimethylformamid (DMF), 1,4-dioxan, dimethylsulfoxid (DMSO) nebo jejich směsi. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100°C do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší. Výslednou sloučeninu vzorce 1-6 lze poté podrobit aminaci za vzniku sloučeniny vzorce 1-7. Sloučenina vzorce 1-6 se například nechá reagovat se sloučeninou vzorce R^{1a}-NH_2, kde R^{1a} má výše uvedený význam. Reaktanty je možno společně zahřívat za nepřítomnosti nebo za přítomnosti rozpouštědla inertního vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, pyridin, dichlormethan, 1,2-dichlorethan nebo jejich směsi. Reakce se přednostně provádí za přítomnosti báze. Jako neomezující příklady přednostních bází je možno uvést hydroxidy, alkoxidy, uhličitany nebo hydridy alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný, methoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid draselný, uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydrid sodný nebo hydrid draselný, a aminy, jako triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, pyridin nebo dimethylaminopyridin. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100 do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

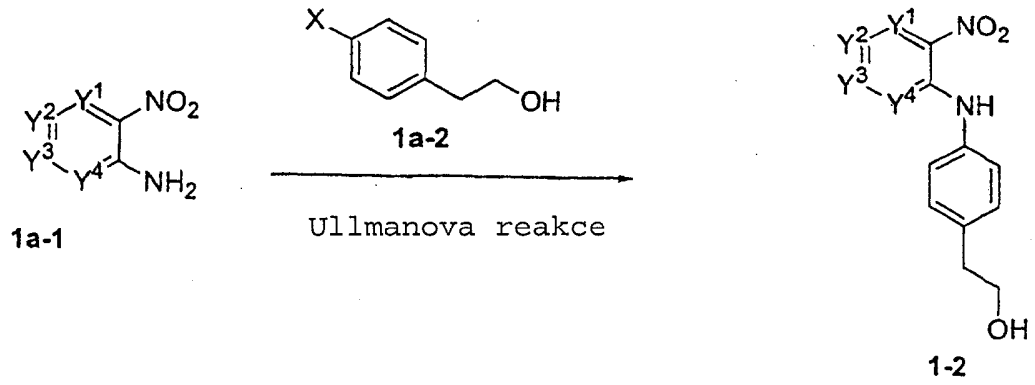
(g) Sloučeninu vzorce 1-7 je možno nechat reagovat se sloučeninou obecného vzorce Z-$SO_2N(R^2)C(=O)O$-R^{1b}, kde R^{1b} představuje arylskupinu nebo C_{1-4} alkylskupinu, nebo Z-SO_2NCO za

vzniku sloučeniny obecného vzorce Ia. Reakci je možno provádět za nepřítomnosti nebo za přítomnosti rozpouštědla inertního vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, pyridin, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, nebo jejich směsi. V případě potřeby lze reakci provádět za přítomnosti báze, jako triethylaminu, diisopropylethylaminu nebo N-methylmorfolinu. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100 do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

Sloučeniny vzorce 1-2 je také možno připravovat Ullmanovou reakcí, způsobem znázorněným ve schematu 1a. Sloučeninu vzorce 1a-1 lze nechat reagovat se sloučeninou vzorce 1a-2 za nepřítomnosti nebo za přítomnosti rozpouštědla inertního vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, pyridin, dimethylformamid (DMF), dimethoxyethan (DME) nebo jejich směsi. V přednostním provedení se reakce provádí za přítomnosti katalyzátoru obsahujícího kov. Jako neomezující příklady přednostních katalyzátorů obsahujících kov je možno uvést měď a nikl. Reakce se přednostně provádí za přítomnosti báze. Jako neomezující příklady přednostních bází lze uvést hydroxidy, alkoxidy, uhličitany a hydridy alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný, methoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid draselný, uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydrid sodný nebo hydrid draselný, nebo aminy, jako triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, pyridin nebo dimethylaminopyridin. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100 do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty

zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

S c h e m a 1 a



kde X představuje halogen, přednostně jod, brom nebo chlor

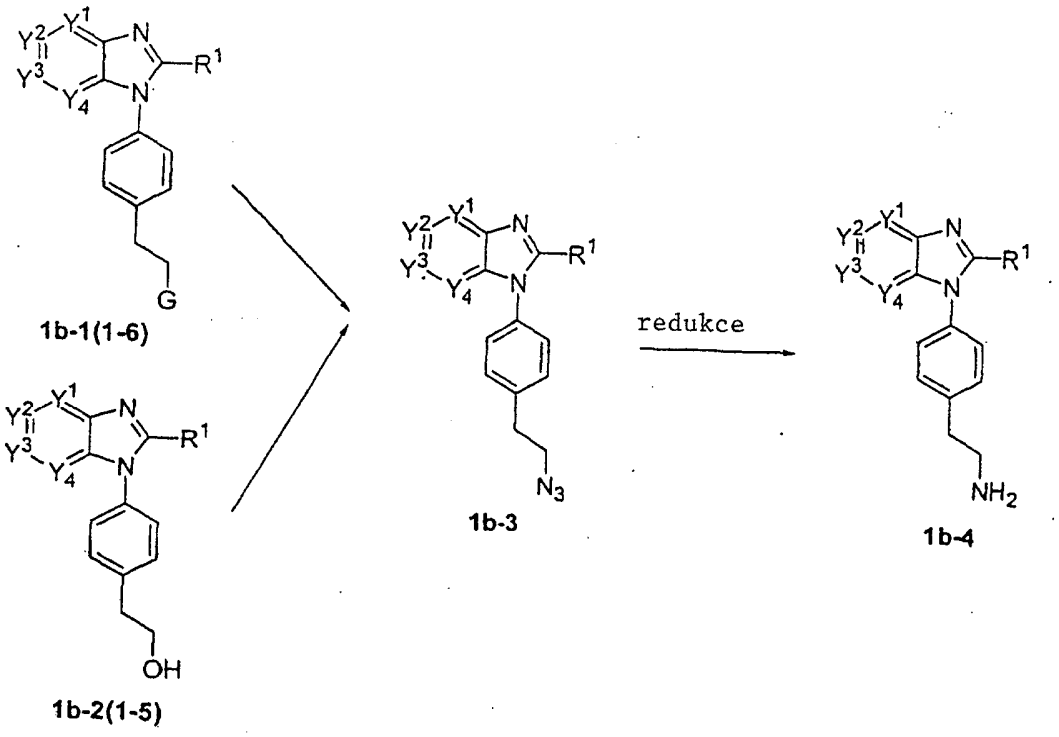
Jak je znázorněno ve schematu 1b, je meziprodukty vzorce 1b-4 (tj. 1-7, kde R^{1a} představuje vodík) možno připravovat způsobem, který zahrnuje

(a) vytvoření azidu a

(b) redukci výsledné azidové sloučeniny vzorce 1b-3 na aminovou sloučeninu vzorce 1b-4.

19.02.04

Schema 1b



Konkrétněji je nukleofilní vytěsnění azidem možno provádět obvyklými postupy za nepřítomnosti nebo za přítomnosti rozpouštědla inertního vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, dimethylformamid (DMF), dimethoxyethan (DME), hexamethylfosforamid (HMPA) nebo jejich směsi. Jako neomezující příklady azidových činidel je možno uvést azid sodný nebo azid lithný. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100 do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu několika minut až jednoho dne, přednostně 20 minut až 5 hodin,

19.02.04

ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

Sloučeniny vzorce 1b-3 je také možno připravovat Mitsunobuho reakcí. Sloučeninu obecného vzorce 1b-2 je možno nechat reagovat s difenylfosforylazidem (DPPA) nebo HN_3 za přítomnosti dialkylazodikarboxylátu, jako diethylazodikarboxylátu (DEAD) a fosfinového činidla, jako trifenylfosfinu. V přednostním provedení lze tuto reakci provádět v rozpouštědle inertním vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést tetrahydrofuran (THF), diethylether, dimethylformamid (DMF), benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, dimethoxyethan (DME) nebo jejich směsi. Redukci je možno provádět za přítomnosti vhodného redukčního činidla, jako lithiumaluminiumhydridu, tetrahydroboritanu sodného, triethylfosfitu, trifenylfosfinu, zinku, dibutylcínhydridu nebo diboranu v rozpouštědle inertním vůči reakci, které ze zvoleno ze souboru sestávajícího z tetrahydrofuranu, diethyletheru, methanolu, ethanolu a dalších rozpouštědel. V případě potřeby je reakci možno provádět za kyselých podmínek za přítomnosti kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny octové. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100 do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

Redukci je také možno provádět za známých hydrogenačních podmínek za přítomnosti katalyzátoru obsahujícího kov, jako jsou Lindlarův katalyzátor, Raneyův nikl, katalyzátory obsahující palladium nebo katalyzátory obsahující platinu (přednostně Lindlarův katalyzátor, katalyzátory obsahující palladium nebo katalyzátory obsahující platinu). Tuto reakci

je možno provádět pod atmosférou vodíku v rozpouštědle, které je vzhledem k ní inertní, jako methanolu, ethanolu, ethylacetátu nebo tetrahydrofuranu. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100 do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

Jak je znázorněno ve schematu 1c, meziprodukty vzorce 1c-5 (1b-4) je také možno připravovat způsobem, který zahrnuje

(a) kopulační reakci sloučeniny vzorce 1c-1 (1-1), kde X představuje odstupující skupinu, jako halogen, methansulfonátovou skupinu nebo toluensulfonátovou skupinu, se 4-aminofenylacetonitrilem za vzniku nitroanilinové sloučeniny vzorce 1c-2;

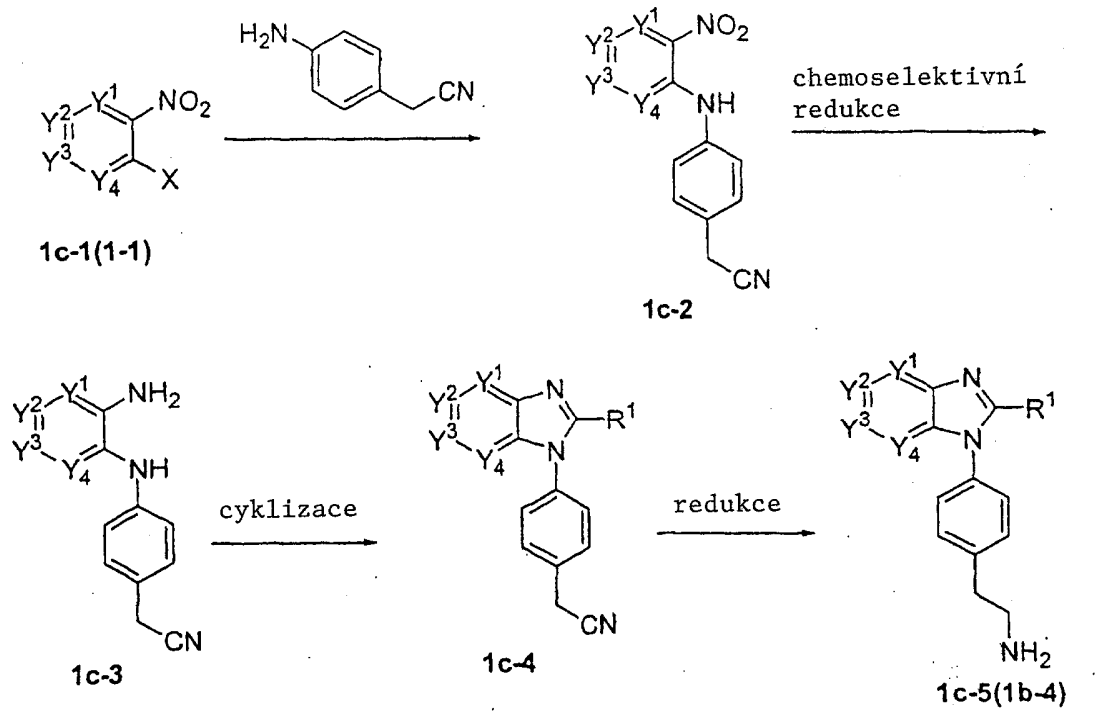
(b) chemoselektivní redukci vzniklé nitroanilinové sloučeniny vzorce 1c-2 za vzniku diaminové sloučeniny vzorce 1c-3;

(c) vytvoření benzimidazolového nebo imidazopyridinového kruhu ve sloučenině vzorce 1c-3 za vzniku sloučeniny vzorce 1c-4 a

(d) redukci výsledné sloučeniny 1c-4 za vzniku aminové sloučeniny vzorce 1c-5 (1b-4).

19.02.04

Schema 1c



Jednotlivé reakční stupně jsou podrobněji popsány dále.

(a)-(b) Kopulační reakci (a) je možno provádět za nepřítomnosti nebo za přítomnosti báze v rozpouštědle inertním vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních bází lze uvést hydroxidy, alkoxidy, uhličitany a hydridy alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný, methoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid draselný, uhličitan sodný, uhličitan draselný, fluorid draselný, hydrid sodný nebo hydrid draselný, nebo aminy, jako triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, 2,6-lutidin, pyridin nebo dimethylaminopyridin, za přítomnosti nebo za nepřítomnosti rozpouštědla inertního vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést

benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, pyridin, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrahydrofuran, dimethylformamid (DMF), 1,4-dioxan, dimethylsulfoxid (DMSO) nebo jejich směsi. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100 do 250°C, přednostně v rozmezí od 0 do 150°C, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

Poté je výslednou sloučeninu vzorce 1c-2 možno extrahovat a podrobit redukci na sloučeninu vzorce 1c-3. Redukci lze provádět za přítomnosti redukčního činidla v rozpouštědle inertním vůči reakci nebo bez použití rozpouštědla. Jako neomezující příklady přednostních redukčních činidel je možno uvést železo, cín nebo zinek. V případě potřeby se reakce provádí za kyselých podmínek za přítomnosti vody. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést methanol, ethanol, diglyme, benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan nebo jejich směsi. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100 do 250°C, přednostně v rozmezí od 0 do 150°C, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

(c) Sloučeniny vzorce 1c-3 je možno cyklizovat za vzniku benzimidazolového nebo imidazopyridinového kruhu jakýmkoliv syntetickým způsobem, který lze použít u strukturně příbuzných sloučenin, známým odborníkům v tomto oboru (například viz Grimmett, M. R., Imidazoles and Their Benzo Derivatives: (iii) Synthesis and Applications, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Kevin T. Potts, ed.; Pergamon Press Ltd.: Oxford, UK, 1984; sv. 5, str. 457 až 498, Grimmett, M. R., Imidazo-

les, Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Ichiro Shinkai, ed.; Elsevier Science Ltd.: Oxford, UK, 1996; sv. 3, str. 77-220., Townsend L. B; Wise D. S., Bicyclo 5-6 Systems: Three Heteroatoms 2:1, Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Christopher A. Ramsden, Eds.; Elsevier Science Ltd.: Oxford, UK, 1996; sv. 7, str. 283 až 349). Sloučenina vzorce 1c-3 se například nechá reagovat s vhodným cyklizačním činidlem za vzniku sloučeniny vzorce 1c-4 v rozpouštědle inertním vůči reakci za přítomnosti nebo za nepřítomnosti kopulačního činidla. V případě potřeby je reakci možno katalyzovat kyselinou, jako p-toluensulfonovou kyselinou nebo kafrsulfonovou kyselinou. Jako neomezující příklady vhodných cyklizačních činidel lze uvést karboxylové kyseliny, aminokarboxylové kyseliny, anhydridy kyselin (například acetanhydrid, anhydrid kyseliny isomáselné, anhydrid kyseliny benzoové, anhydrid kyseliny isonikotinové apod.), formamidiny (například formamidinalkyláty, jako formamidinacetát), alkylkarbonylhalogenidy (například cykloalkylkarbonylhalogenidy, bicyklické nebo bicyklické heterocyklické karbonylhalogenidy, spirokarbocyklické nebo spiroheterocyklické karbonylhalogenidy), aryl- nebo arylalkylkarbonylhalogenidy (například fenylacetylhalogenidy), heteroarylkarboxylové kyseliny (například sloučeniny piperidinkarboxylových kyselin), sirouhlík, trialkylorthoformiáty (například triethylorthoformiát) apod. Jako neomezující příklady vhodných rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrahydrofuran (THF), dimethylformamid (DMF), 1,4-dioxan, dimethylsulfoxid (DMSO) nebo jejich směsi. Vhodnými kopulačními činidly jsou činidla, kterých se typicky používá při syntéze peptidů. Jako neomezující příklady takových činidel lze uvést dicyklohexylkarbodiimid (DCC), diisopropylkarbodiimid (DIPC), 1-ethyl-3-(3--dimethylaminopropyl)karbodiimid (WSC), benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorfosfát (BOP), difenyl-

19.02.04

fosforylazid (DPPA) apod. Reakci lze provádět při teplotě v rozmezí od -100°C do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až několika dní, přednostně 30 minut až 48 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

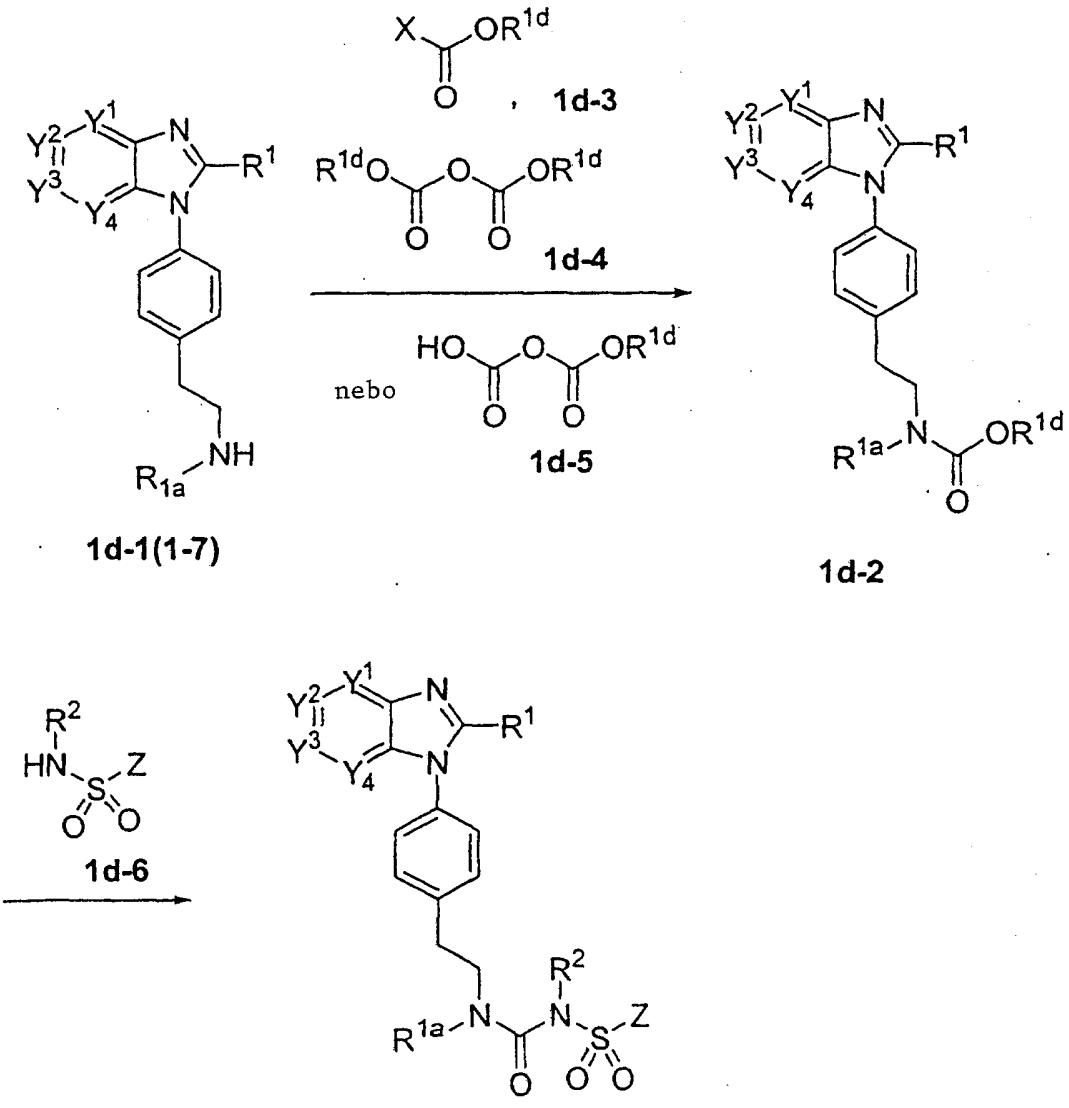
Sloučeniny vzorce 1c-4 lze redukovat za přítomnosti vhodného redukčního činidla, jako diboranu, boran-methylsulfidového komplexu nebo lithiumaluminiumhydridu, v rozpouštědle inertním vůči reakci, jako tetrahydrofuranu, diethyletheru apod. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100 do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

Sloučeniny vzorce 1c-4 je také možno redukovat za známých hydrogenačních podmínek, jako za přítomnosti katalyzátoru obsahujícího kov, jako Raneyova niklu, katalyzátoru obsahujícího palladium nebo katalyzátoru obsahujícího platinu, pod atmosférou vodíku. Tuto reakci je možno provádět v rozpouštědle, které je vůči ní inertní, jako methanolu, ethanolu, chloroformu nebo tetrahydrofuranu za přítomnosti nebo za nepřítomnosti chlorovodíku. V případě potřeby se reakce může provádět za odpovídajícího tlaku v rozmezí od asi 0,05 do 1 MPa, přednostně v rozmezí od asi 0,1 do 0,6 MPa. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100 do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle pro-vádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

19.02.04

Sloučeniny obecného vzorce Ia je také možno připravovat ze sloučenin vzorce 1d-1 (1-7) přes karbamátovou sloučeninu vzorce 1d-2, jak je znázorněno ve schematu 1d.

Schema 1d



Sloučeninu vzorce 1d-1 (1-7) je možno nechat reagovat s karbonačním činidlem (R^{1d} představuje arylskupinu nebo C_{1-4} alkylskupinu), jako alkyl- nebo arylhalogenformiátu, dialkyl- nebo diaryldikarbonátem nebo alkyl- nebo arylhydrogendikarbonátem za přítomnosti nebo za nepřítomnosti báze. Jako

vhodné báze je například možno uvést hydroxidy, alkoxidy, uhličitany, halogenidy a hydridy alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný, methoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid draselný, uhličitan sodný, uhličitan draselný, uhličican cesný, fluorid draselný, hydrid sodný nebo hydrid draselný, nebo aminy, jako triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, pyridin nebo dimethylaminopyridin za přítomnosti nebo za nepřítomnosti rozpouštědla inertního vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, pyridin, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrahydrofuran, dimethylformamid (DMF), 1,4-dioxan, dimethylsulfoxid (DMSO) nebo jejich směsi. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100 do 250°C, přednostně v rozmezí od 0 do 150°C, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu několika minut až jednoho dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

Výslednou karbamátovou sloučeninu vzorce 1d-2 je možno nechat reagovat se sulfonamidovou sloučeninou za přítomnosti báze, jako výše uvedené báze, v rozpouštědle inertním vůči reakci, jako rozpouštědle uvedeném výše (přednostně dimethylformamidu). Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100 do 250°C , přednostně v rozmezí od 0 do 150°C, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

Jak je znázorněno ve schematu Ie, je meziprodukt vzorce 1e-5 (1b-4) také možno připravit způsobem, který zahrnuje

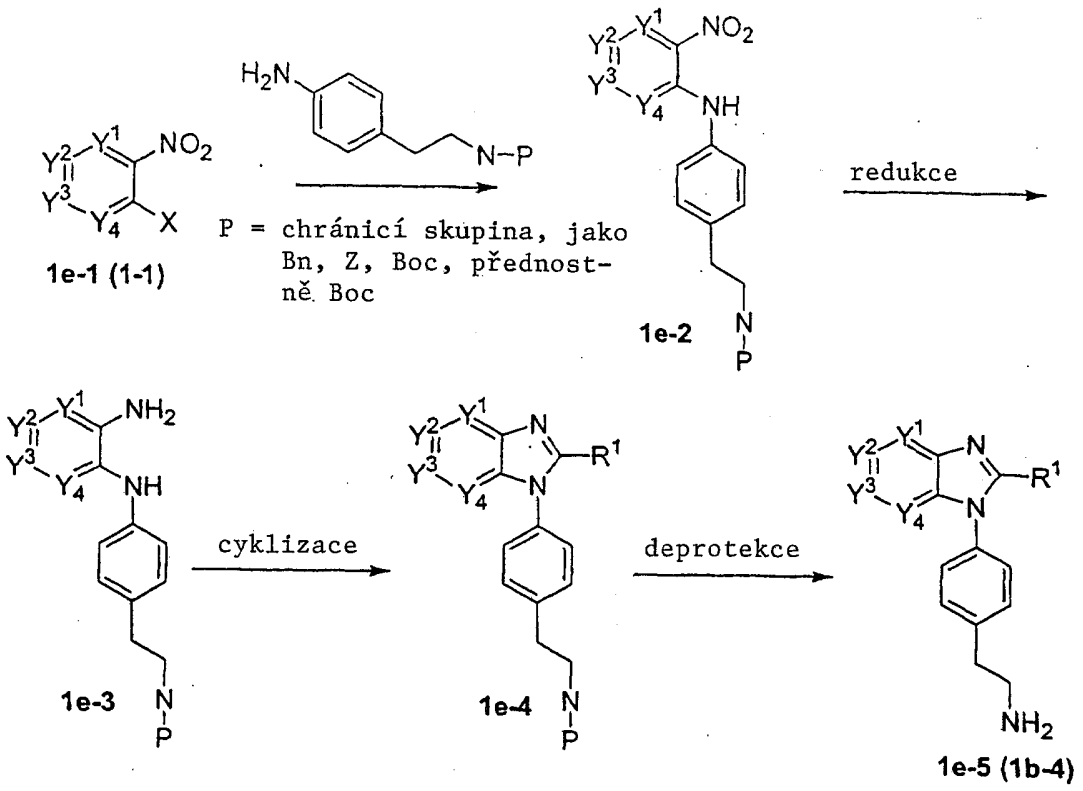
(a) kopulační reakci sloučeniny vzorce 1e-1 (1-1), kde X představuje odstupující skupinu, jako skupinu halogenu, methansulfonátovou, toluensulfonátovou nebo trifluormethansulfonátovou skupinu, s chráněným 4-aminofenylethylaminem za vzniku nitroanilinové sloučeniny vzorce 1e-2;

(b) redukci výsledné nitroanilinové sloučeniny vzorce 1e-2 za vzniku diaminové sloučeniny vzorce 1e-3;

(c) vytvoření benzimidazolového nebo imidazopyridinového kruhu ve sloučenině vzorce 1e-3 za vzniku sloučeniny vzorce 1e-4 a

(d) deprotekci výsledné sloučeniny vzorce 1e-4 za vzniku diaminové sloučeniny vzorce 1e-5 (1b-4).

Schema 1e



Jednotlivé reakční stupně jsou podrobněji popsány dále.

(a)-(b) Kopulační reakci (a) je možno provádět za nepřítomnosti nebo za přítomnosti báze v rozpouštědle inertním vůči reakci nebo bez použití rozpouštědla. Jako neomezující příklady přednostních bází je možno uvést hydroxidy, alkoxidy, uhličitany nebo hydridy alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný, methoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid draselný, uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydrid sodný nebo hydrid draselný, a aminy, jako triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, 2,6-lutidin, pyridin nebo dimethylaminopyridin za přítomnosti rozpouštědla inertního vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci lze uvést benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, pyridin, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrahydrofuran, dimethylformamid (DMF), 1,4-dioxan, dimethylsulfoxid (DMSO) a jejich směsi. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100 do 250°C, přednostně v rozmezí od 0 do 150°C, ale v případě nutnosti je možno použít teplot vyšších nebo nižších. Tato reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně po dobu 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti je možno ji provádět po dobu kratší nebo delší.

Získanou sloučeninu vzorce 1e-2 je možno extrahovat a podrobit redukci na sloučeninu vzorce 1e-3. Redukci lze provádět za přítomnosti vhodného redukčního činidla v rozpouštědle inertním vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních redukčních činidel lze uvést železo, cín nebo zinek. Reakce se v případě potřeby provádí za kyselých podmínek za přítomnosti vody. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést methanol, ethanol, diglyme, benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, a jejich směsi. Reakční teplota obvykle leží v rozmezí od -100 do 250°C,

přednostně v rozmezí od 0 do 150°C, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší. Redukci je také možno provádět za známých hydrogenačních podmínek za přítomnosti katalyzátoru obsahujícího kov pod atmosférou vodíku nebo za přítomnosti zdroje vodíku, jako hydrazinu nebo kyseliny mravenčí. V případě potřeby se reakce provádí za kyselých podmínek, například za přítomnosti kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny octové. Jako neomezující příklady přednostních katalyzátorů obsahujících kov je možno uvést katalyzátory obsahující nikl, jako Raneyův nikl, katalyzátory obsahující palladium, jako palladium na uhlíku, katalyzátory obsahující platinu, jako oxid platičitý nebo katalyzátory obsahující ruthenium, jako $RuCl_2(Ph_3P)_3$. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést methanol, ethanol, ethylacetát, THF nebo jejich směsi. Reakci lze provádět při teplotě v rozmezí od -100 do 150°C, přednostně v rozmezí od 0°C do 100°C, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

(c) Sloučeniny vzorce 1e-3 je možno cyklizovat za vzniku benzimidazolového nebo imidazopyridinového kruhu jakýmkoliv syntetickým způsobem, který lze použít u strukturně příbuzných sloučenin, známým odborníkům v tomto oboru (například viz Grimmett, M. R., Imidazoles and Their Benzo Derivatives: (iii) Synthesis and Applications, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Kevin T. Potts, ed.; Pergamon Press Ltd.: Oxford, UK, 1984; sv. 5, str. 457 až 498, Grimmett, M. R., Imidazoles, Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Ichiro Shinkai, ed.; Elsevier Science Ltd.: Oxford, UK, 1996; sv. 3, str. 77-220., Townsend L. B; Wise D. S., Bicyclo 5-6 Systems: Three

19.02.04

Heteroatoms 2:1, Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Christopher A. Ramsden, Eds.; Elsevier Science Ltd.: Oxford, UK, 1996; sv. 7, str. 283 až 349). Sloučenina vzorce 1e-3 se například nechá reagovat s vhodným cyklizačním činidlem za vzniku sloučeniny vzorce 1e-4 v rozpouštědle inertním vůči reakci za přítomnosti nebo za nepřítomnosti kopulačního činidla. V případě potřeby je reakci možno katalyzovat kyselinou, jako p-toluensulfonovou kyselinou nebo kafrsulfonovou kyselinou. Jako neomezující příklady vhodných cyklizačních činidel lze uvést karboxylové kyseliny, aminokarboxylové kyseliny, anhydridy kyselin (například acetanhydrid, anhydrid kyseliny isomáselné, anhydrid kyseliny benzoové, anhydrid kyseliny isonikotinové apod.), formamidiny (například formamidinalkyláty, jako formamidinacetát), alkylkarbonylhalogenidy (například cykloalkylkarbonylhalogenidy, bicyklické nebo bicyklické heterocyklické karbonylhalogenidy, spirokarbocyklické nebo spiroheterocyklické karbonylhalogenidy), aryl- nebo arylalkylkarbonylhalogenidy (například fenylacetylhalogenidy), heteroarylkarboxylové kyseliny (například sloučeniny piperidinkarboxylových kyselin), sirovodík, trialkylorthoformiáty (například triethylorthoformiát) apod. Jako neomezující příklady vhodných rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrahydrofuran (THF), dimethylformamid (DMF), 1,4-dioxan, dimethylsulfoxid (DMSO) nebo jejich směsi. Vhodnými kopulačními činidly jsou činidla, kterých se typicky používá při syntéze peptidů. Jako neomezující příklady takových činidel lze uvést dicyklohexylkarbodiimid (DCC), diisopropylkarbodiimid (DIPC), 1--ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid (WSC), benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorfosfát (BOP), difenylfosforylazid (DPPA) apod. Reakci lze provádět při teplotě v rozmezí od -100°C do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je

19.02.04

možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až několika dní, přednostně 30 minut až 48 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

(d) Deprotekci sloučenin vzorce 1e-4 je možno provádět známými způsoby, jako způsoby popsanými v Protective Groups in Organic Synthesis, ed. T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1991). Jako typické chránicí skupiny aminoskupiny je možno uvést benzylskupinu, uváděnou jako Bn, benzyloxykarbonylskupinu uváděnou jako Cbz nebo Z, a skupinu t-But-O-C(=O)- uváděnou jako t-Boc nebo Boc. V případě ochrany skupinou Bn nebo Z, je tyto chránicí skupiny aminoskupiny možno odstraňovat například, ale nejen, za hydrogenolytických podmínek za přítomnosti katalyzátoru obsahujícího kov pod atmosférou vodíku nebo za přítomnosti zdroje vodíku, jako kyseliny mravenčí nebo mravenčanu amonného v rozpouštědle inertním vůči reakci. V případě potřeby se reakce provádí za kyselých podmínek, například za přítomnosti kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny octové. Jako neomezující příklady přednostních katalyzátorů obsahujících kov je možno uvést katalyzátory obsahující palladium, jako palladium na uhlíku. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést methanol, ethanol, ethylacetát, THF nebo jejich směsi. Reakci lze provádět při teplotě v rozmezí od -100 do 150°C, přednostně v rozmezí od 0°C do 100°C, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší. V případě ochrany skupinou Boc, je tuto chránicí skupinu aminoskupiny možno odstraňovat například, ale nejen, za známých podmínek kyselé hydrolýzy v rozpouštědle inertním vůči reakci nebo bez použití rozpouštědla. V případě potřeby se reakce provádí za kyselých podmínek, například za přítomnosti kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny trifluor-

octové za použití zachycovače terc-butylových kationtů inertního vůči reakci. Jako přednostní zachycovače terc-butylových kationtů inertní vůči reakci je možno uvést benzen, thiofenol, anisol, thioanisol, thiokresol, kresol nebo dimethylsulfid atd. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést methanol, ethanol, ethylacetát, dioxan nebo jejich směsi. Reakci lze provádět při teplotě v rozmezí od -100 do 150°C, přednostně v rozmezí od 0°C do 100°C, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

V reakčním schematu 1f je znázorněn způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, kde W představuje skupinu R^{1a}-N, kde R^{1a} představuje vodík nebo C_{1-4} alkylskupinu, a R^{1b} představuje C_{1-4} alkylskupinu nebo arylskupinu (které jsou dále označovány jako sloučeniny obecného vzorce If).

Sloučeniny obecného vzorce If je možno připravovat způsobem, který zahrnuje

(a) kopulační reakci sloučeniny vzorce 1f-1 se sloučeninou vzorce 1f-0, kde X představuje odstupující skupinu, jako halogen, methansulfonátovou skupinu (OMs) nebo toluensulfonátovou skupinu (OTs), za vzniku nitroanilinové sloučeniny vzorce 1f-2;

(b) redukci výsledné nitroanilinové sloučeniny vzorce 1f-2 za vzniku diaminové sloučeniny vzorce 1f-3;

(c) vytvoření benzimidazolového nebo imidazopyridinového kruhu ve sloučenině vzorce 1f-3 za vzniku sloučeniny vzorce 1f-4;

(d) hydrolýzu sloučeniny vzorce 1f-4 za vzniku sloučeniny vzorce 1f-5; převedení hydroxyskupiny ve sloučenině vzorce 1f-

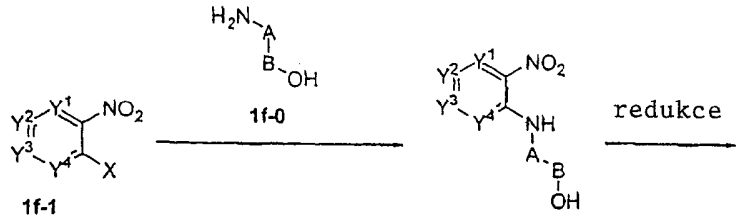
19.02.04

5 na vhodnou odstupující skupinu, jako halogen, OMs nebo OTs, za vzniku sloučeniny vzorce 1f-6;

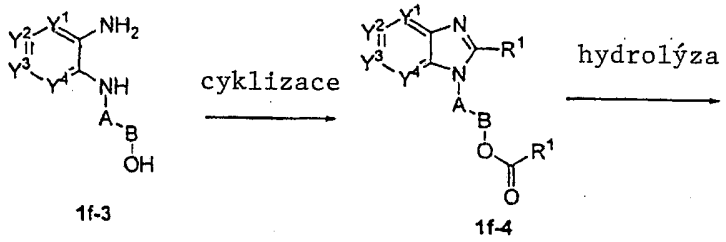
(e) aminaci sloučeniny vzorce 1f-6 za vzniku aminosloučeniny vzorce 1f-7 a

(f) vytvoření sulfonylmočoviny ve sloučenině vzorce 1f-7 za vzniku sloučeniny vzorce (If).

S c h e m a 1 f

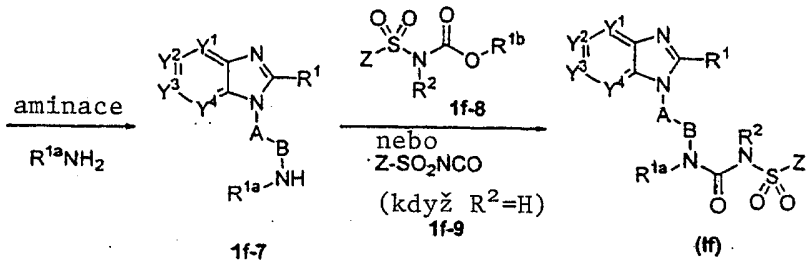


X = odstupující skupina, jako halogen, OTs, OMs, přednostně F nebo Cl





G = odstupující skupina, jako halogen, OTs, OMs, přednostně F nebo Cl



(a)-(b) Kopulační reakci (a) je možno provádět za nepřítomnosti nebo za přítomnosti báze v rozpouštědle inertním vůči reakci nebo bez použití rozpouštědla. Jako neomezující příklady přednostních bází je možno uvést hydroxidy, alkoxidy, uhličitany, halogenidy a hydridy alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný, methoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid draselný, uhličitan sodný, uhličitan draselný, fluorid draselný, hydrid sodný nebo hydrid draselný, a aminy, jako triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, 2,6-lutidin, pyridin nebo dimethylaminopyridin, za přítomnosti nebo za nepřítomnosti rozpouštědla inertního vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci lze uvést benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, pyridin, dichlormethan, 1,2--dichlorethan, tetrahydrofuran, dimethylformamid (DMF), 1,4--dioxan, dimethylsulfoxid (DMSO) a jejich směsi. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100 do 250°C, přednostně v rozmezí od 0 do 150°C, ale v případě nutnosti je možno použít teplot vyšších nebo nižších. Tato reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně po dobu 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti je možno ji provádět po dobu kratší nebo delší. Získanou sloučeninu vzorce 1f-2 je možno extrahovat a podrobit redukci na sloučeninu vzorce 1f-3. Redukci lze provádět za přítomnosti vhodného redukčního činidla v rozpouštědle inertním vůči reakci nebo bez použití rozpouštědla. Jako neomezující příklady přednostních redukčních činidel lze uvést lithiumaluminiumhydrid, lithiumborhydrid, železo, cín nebo zinek. Za použití železa, cínu nebo zinku jako redukčního činidla se reakce v případě potřeby provádí za kyselých podmínek za přítomnosti vody. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést methanol, ethanol, diglyme, benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, a jejich směsi. Reakční

19.02.04

teplota obvykle leží v rozmezí od -100 do 250°C, přednostně v rozmezí od 0 do 150°C, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší. Redukci je také možno provádět za známých hydrogenačních podmínek za přítomnosti katalyzátoru obsahujícího kov pod atmosférou vodíku nebo za přítomnosti zdroje vodíku, jako hydrazinu nebo kyseliny mravenčí. V případě potřeby se reakce provádí za kyselých podmínek, například za přítomnosti kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny octové. Jako neomezující příklady přednostních katalyzátorů obsahujících kov je možno uvést katalyzátory obsahující nikl, jako Raneyův nikl, katalyzátory obsahující palladium, jako palladium na uhlíku, katalyzátory obsahující platinu, jako oxid platičitý nebo katalyzátory obsahující ruthenium, jako $RuCl_2(Ph_3P)_3$. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést methanol, ethanol, ethylacetát, THF nebo jejich směsi. Reakci lze provádět při teplotě v rozmezí od -100 do 150°C, přednostně v rozmezí od 0°C do 100°C, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

(c) Sloučeniny vzorce 1f-3 je možno cyklizovat za vzniku benzimidazolového nebo imidazopyridinového kruhu jakýmkoliv syntetickým způsobem, který lze použít u strukturně příbuzných sloučenin, známým odborníkům v tomto oboru (například viz Grimmett, M. R., Imidazoles and Their Benzo Derivatives: (iii) Synthesis and Applications, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Kevin T. Potts, ed.; Pergamon Press Ltd.: Oxford, UK, 1984; sv. 5, str. 457 až 498, Grimmett, M. R., Imidazoles, Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Ichiro Shinkai, ed.; Elsevier Science Ltd.: Oxford, UK, 1996; sv. 3, str. 77-

220., Townsend L. B; Wise D. S., Bicyclo 5-6 Systems: Three Heteroatoms 2:1, Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Christopher A. Ramsden, Eds.; Elsevier Science Ltd.: Oxford, UK, 1996; sv. 7, str. 283 až 349). Sloučenina vzorce 1f-3 se například nechá reagovat s vhodným cyklizačním činidlem za vzniku sloučeniny vzorce 1f-4 v rozpouštědle inertním vůči reakci za přítomnosti nebo za nepřítomnosti kopulačního činidla. V případě potřeby je reakci možno katalyzovat kyselinou, jako p-toluensulfonovou kyselinou nebo kafrsulfonovou kyselinou. Jako neomezující příklady vhodných cyklizačních činidel lze uvést karboxylové kyseliny, aminokarboxylové kyseliny, anhydridy kyselin (například acetanhydrid, anhydrid kyseliny isomáselné, anhydrid kyseliny benzoové, anhydrid kyseliny isonikotinové apod.), formamidiny (například formamidinalkyláty, jako formamidinacetát), alkylkarbonylhalogenidy (například cykloalkylkarbonylhalogenidy, bicyklické nebo bicyklické heterocyklické karbonylhalogenidy, spirokarbocyklické nebo spiroheterocyklické karbonylhalogenidy), aryl- nebo arylalkylkarbonylhalogenidy (například fenylacetylhalogenidy), heteroarylkarboxylové kyseliny (například sloučeniny piperidinkarboxylových kyselin), trialkylorthoformiáty (například triethylorthoformiát) apod. Jako neomezující příklady vhodných rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrahydrofuran (THF), dimethylformamid (DMF), 1,4-dioxan, dimethylsulfoxid (DMSO) nebo jejich směsi. Vhodnými kopulačními činidly jsou činidla, kterých se typicky používá při syntéze peptidů. Jako neomezující příklady takových činidel lze uvést dicyklohexylkarbodiimid (DCC), diisopropylkarbodiimid (DIPC), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid (WSC), benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorfosfát (BOP), difenylfosforylazid (DPPA) apod. Reakci lze provádět při teplotě v rozmezí od -100°C do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty

zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až několika dní, přednostně 30 minut až 48 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

(d) Sloučeniny vzorce 1f-4 lze hydrolyzovat obvyklými postupy. Hydrolýzu je možno provádět za použití báze. Jako neomezující příklady vhodných bází lze uvést hydroxidy, alkoxidy, uhličitany nebo halogenidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný, methoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid draselný, uhličitan sodný, uhličitan draselný nebo jodid lithný, za přítomnosti nebo za nepřítomnosti rozpouštědla inertního vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést vodu, methanol, ethanol, isopropylalkohol, tetrahydrofuran (THF), benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, pyridin, dichlormethan, 1,2-dichlorethan nebo jejich směsi. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí -100°C do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

(e)-(f) Stupeň (e) a stupeň (f) je možno provádět za podmínek, které jsou odborníkům v tomto oboru známy. Například hydroxyskupinu ve sloučenině vzorce 1f-5 lze převést na skupinu halogenu za použití halogenačního činidla za přítomnosti nebo za nepřítomnosti rozpouštědla inertního vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních halogenačních činidel je možno jmenovat thionylchlorid, oxalylchlorid, para-toluensulfonylchlorid, methansulfonylchlorid, halogenovodík, jako chlorovodík nebo bromovodík, halogenid fosforitý, jako chlorid fosforitý nebo bromid fosforitý, halogenid fosforečný, jako chlorid fosforečný, N-halogensukcinimid, jako N-chlorsukcin-

imid (NCS) nebo N-bromsukcinimid (NBS), fosforoxychlorid, trimethylsilylhalogenid, jako trimethylsilylchlorid nebo trimethylsilylbromid, činidla obsahující fosfor, jako trifenylfosfin, tributylfosfin nebo trifenylfosfit za přítomnosti zdroje halogenu, jako tetrachlormethanu, tetrabrommethanu, bromu, jodu, NBS nebo NCS. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést tetrahydrofuran (THF), benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, pyridin, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrachlormethan, tetrabrommethan nebo jejich směsi. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí -100 do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší. Alternativně je hydroxyskupinu ve sloučenině vzorce 1f-5 možno převést na sulfonátovou skupinu za použití sulfonačního činidla za přítomnosti nebo za nepřítomnosti báze. Jako neomezující příklady přednostních sulfonačních činidel je možno uvést para-toluensulfonylchlorid, anhydrid para-toluensulfonové kyseliny, methansulfonylchlorid, anhydrid methansulfonové kyseliny, anhydrid trifluormethansulfonové kyseliny apod., za přítomnosti nebo za nepřítomnosti rozpouštědla inertního vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních bází je možno uvést hydroxidy, alkoxidy, uhličitany, halogenidy nebo hydridy alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný, methoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid draselný, uhličitan sodný, uhličitan draselný, fluorid draselný, hydrid sodný nebo hydrid draselný, a aminy, jako triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, pyridin nebo dimethylaminopyridin, za přítomnosti nebo za nepřítomnosti rozpouštědla inertního vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést benzen, toluen,

19.02.04

xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, pyridin, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrahydrofuran, dimethylformamid (DMF), 1,4-dioxan, dimethylsulfoxid (DMSO) nebo jejich směsi. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100°C do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

Výslednou sloučeninu vzorce 1f-6 lze poté podrobit aminaci za vzniku sloučeniny vzorce 1f-7. Sloučenina vzorce 1f-6 se například nechá reagovat se sloučeninou vzorce R^{1a}-NH_2, kde R^{1a} má výše uvedený význam. Reaktanty je možno společně zahřívat za nepřítomnosti nebo za přítomnosti rozpouštědla inertního vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, pyridin, dichlormethan, 1,2-dichlorethan nebo jejich směsi. Reakce se přednostně provádí za přítomnosti báze. Jako neomezující příklady přednostních bází je možno uvést hydroxidy, alkoxidy, uhličitany nebo hydridy alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný, methoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid draselný, uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydrid sodný nebo hydrid draselný, a aminy, jako triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, pyridin nebo dimethylaminopyridin. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100 do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

(g) Sloučeninu vzorce 1f-7 je možno nechat reagovat se sloučeninou obecného vzorce Z-$SO_2N(R^2)C(=O)O$-R^{1b}, kde R^{1b} před-

19.02.04

stavuje arylskupinu nebo C_{1-4} alkylskupinu, nebo $Z-SO_2NCO$ za vzniku sloučeniny obecného vzorce If. Reakci je možno provádět za nepřítomnosti nebo za přítomnosti rozpouštědla inertního vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, pyridin, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, nebo jejich směsi. V případě potřeby lze reakci provádět za přítomnosti báze, jako triethylaminu, diisopropylethylaminu nebo N-methylmorfolinu. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100 do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

Jak je znázorněno ve schematu 2, je sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje fenylskupinu, B představuje ethylen a W představuje skupinu NH (které jsou dále označována jako sloučeniny vzorce Ib), možno připravovat způsobem, který zahrnuje

(a) kopulační reakci sloučeniny vzorce 2-1 (1-1), kde X představuje odstupující skupinu, jako halogen, methansulfonátovou skupinu nebo toluensulfonátovou skupinu, s 2-(4-aminofenyl)propionovou kyselinou nebo esterem vzorce 2-2 (v případě, že se použije esterového derivátu vzorce 2-2, následně se provede hydrolýza) za vzniku nitroanilinové sloučeniny vzorce 2-3;

(b) Curtiův přesmyk ve sloučenině vzorce 2-3 a následnou reakci s alkoholem nebo fenolem za vzniku karbamátové sloučeniny vzorce 2-5;

(c) vytvoření sulfonylmočoviny ve sloučenině vzorce 2-5 za vzniku sloučeniny vzorce 2-6;

19.02.04

(d) redukci výsledné nitroanilinové sloučeniny vzorce 2-6 za vzniku diaminové sloučeniny vzorce 2-7 a

(e) vytvoření benzimidazolového nebo imidazopyridinového kruhu ve sloučenině vzorce 2-7 za vzniku sloučeniny obecného vzorce Ib.

Jednotlivé reakční stupně jsou podrobněji popsány dále.

(a) Sloučeniny vzorce 2-3 je možno připravovat ze sloučenin vzorce 2-1 (1-1) podobným způsobem, jaký je popsán u schematu 1.

(b) Curtiův přesmyk ve sloučenině vzorce 2-3 je možno provádět obvyklými způsoby. Při typickém způsobu se přesmyk provádí reakci s DPPA za přítomnosti báze v rozpouštědle inertním vůči reakci. Jako vhodné báze lze například uvést aminy, jako triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, pyridin nebo dimethylaminopyridin. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, nebo jejich směsi. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí 0 do 250°C, přednostně v rozmezí od 25°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

Získaný isokyanát vzorce 2-4 je možno nechat reagovat s alkoholem nebo fenolem za vzniku sloučeniny vzorce 2-5. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí 0 do 250°C, přednostně v rozmezí od 25°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu několika minut až jednoho dne,

19.02.04

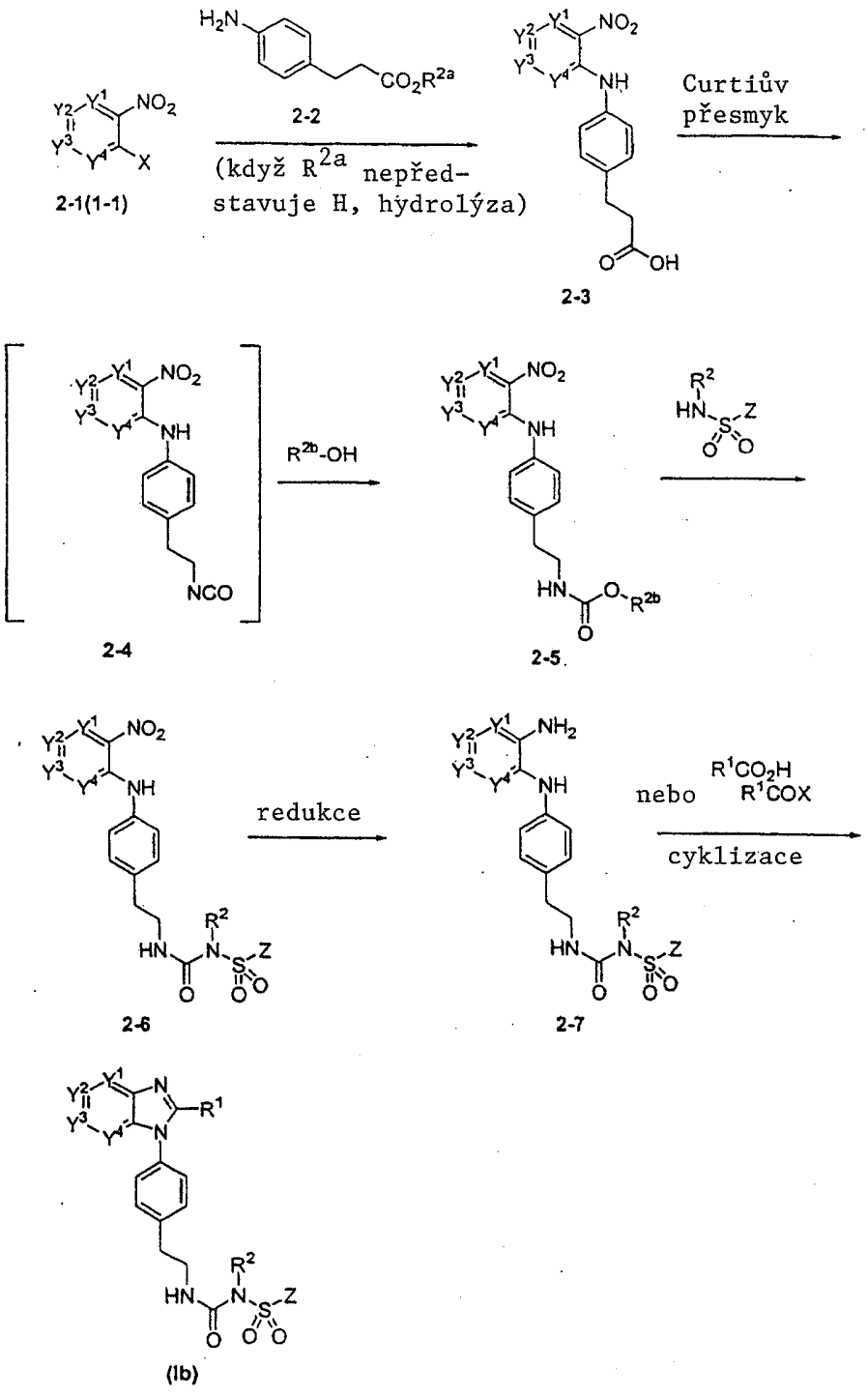
přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

(c) Reakcí získané karbamátové sloučeniny vzorce 2-5 se sulfonamidem za přítomnosti nebo za nepřítomnosti báze se může získat sloučenina vzorce 2-6. Jako vhodné báze je například možno uvést hydroxidy, alkoxidy, uhličitany, halogenidy a hydridy alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný, methoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid draselný, uhličitan sodný, uhličitan draselný, uhličican cesný, fluorid draselný, hydrid sodný nebo hydrid draselný za přítomnosti nebo za nepřítomnosti rozpouštědla inertního vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrahydrofuran, dimethylformamid (DMF), 1,4-dioxan, dimethylsulfoxid (DMSO) nebo jejich směsi. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí -100°C do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

(d) a (e) Redukci sloučeniny vzorce 2-6 a následující vytvoření kruhu je možno provádět podobným způsobem, jako jsou způsoby popsané u schematu 1. Získá se sloučenina vzorce Ib.

19.02.04

Schema 2



19.02.04

Jak je znázorněno ve schematu 2a, je meziprodukt vzorce 2a-3 (2-7) také možno připravovat způsobem, který zahrnuje

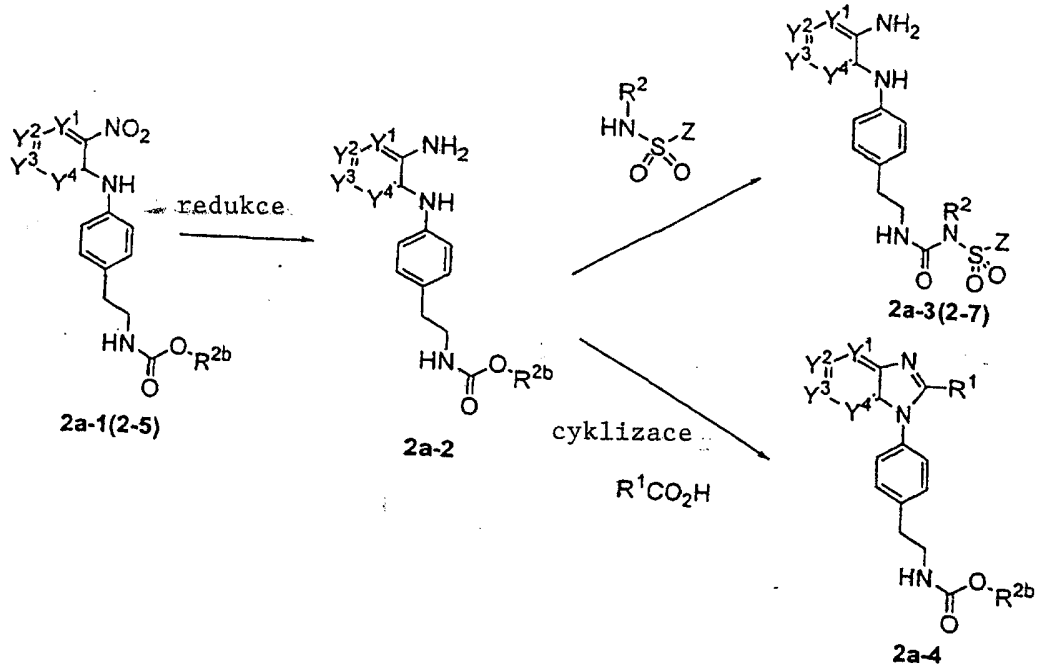
(a) redukci získané sloučeniny vzorce 2a-1 (2-5) za vzniku diaminové sloučeniny vzorce 2a-2 a

(b) vytvoření sulfonylmočoviny v získané sloučenině vzorce 2a-2 za vzniku sloučeniny vzorce 2a-3.

Redukci sloučeniny vzorce 2a-1 (2-5) a vytvoření sulfonylmočoviny v získané sloučenině vzorce 2a-2 je možno provádět za použití stejného postupu, jaký je popsán u schemat 1 a 1d.

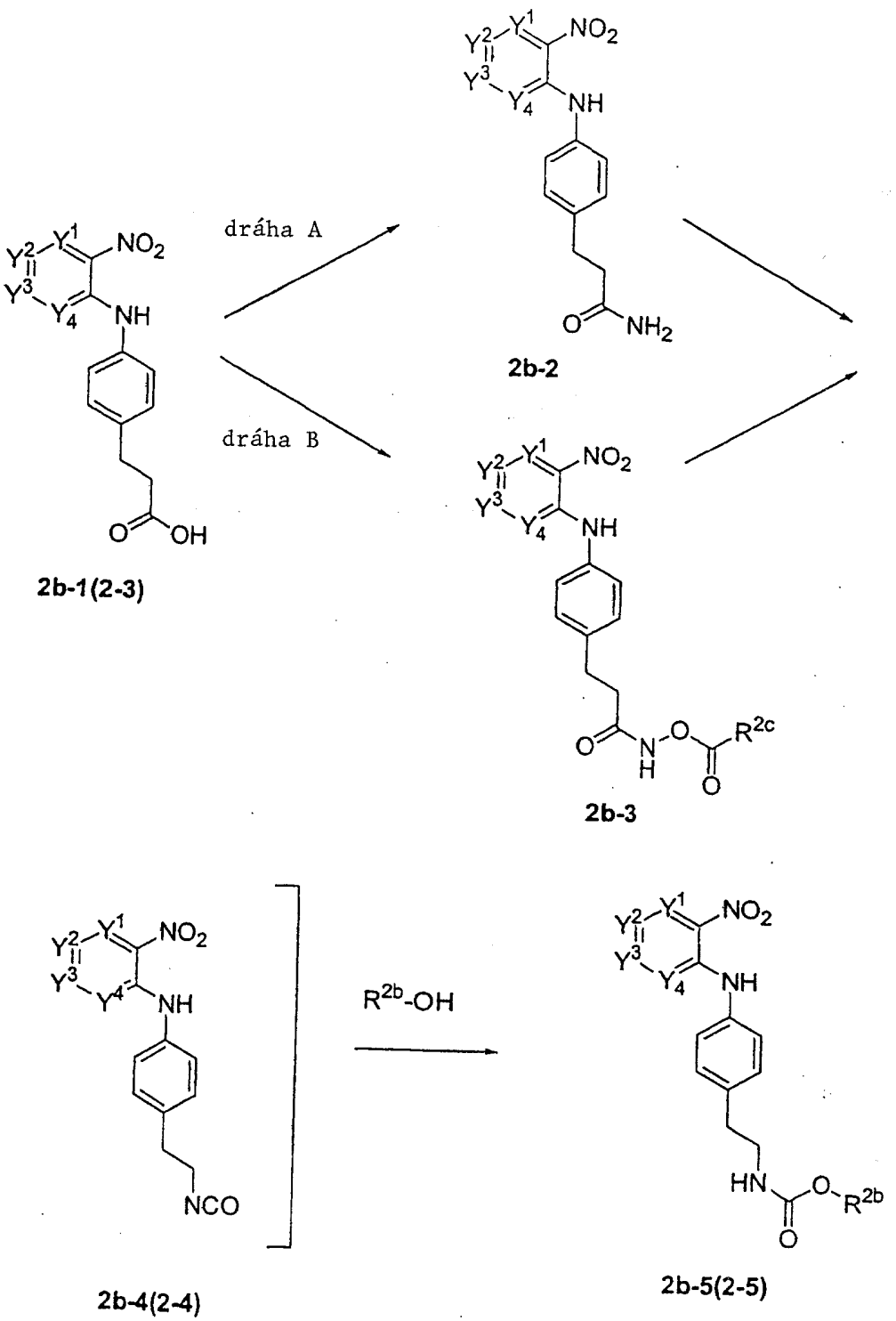
Jak je znázorněno ve schematu 2a, je karbamátovou sloučeninu vzorce 2a-4 možno připravovat ze sloučenin vzorce 2a-2 cyklizací za použití stejného způsobu, jaký je popsán ve schematu 1.

S c h e m a 2 a



Alternativně je meziprodukt vzorce 2b-5 (2-5) možno připravovat z karboxylové kyseliny vzorce 2b-1 (2-3) způsobem znázorněným ve schematu 2b. Dráha A ve schematu 2b znázorňuje způsob výroby sloučeniny vzorce 2b-5 (2-5) Hoffmanovým přesmykem (např. Wallis; Lane Org. React. 1946, 3, 267-306). Amid vzorce 2b-2 lze připravovat známými způsoby (např. Org. Syn. Coll. sv. 4, 513 (1963)). Hoffmanův přesmyk v získané karboxamidové sloučenině vzorce 2b-2 je možno provádět za známých podmínek a poté se za stejných podmínek, jaké jsou popsány u schematu 2, provede reakce s alkoholem nebo fenolem, čímž se získá sloučenina vzorce 2b-5 (2-5). Dráha B ve schematu 2b znázorňuje způsob výroby sloučenin vzorce 2b-5 (2-5) Lossenovým přesmykem (například Bauer; Exner Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1974, 13, 376-384). O-Acylhydroxamovou kyselinu vzorce 2b-3 je možno připravovat známými způsoby (např. Miller, Marvin J.; Mattingly, Phillip G.; Morrison, Marjorie A.; Kerwin, James F., J. Amer. Chem. Soc., 1980, 102, 7026-7032). Karboxylovou kyselinu vzorce 2b-1 (2-3) je možno nechat reagovat s derivátem hydroxamové kyseliny, obvykle O-acylhydroxamovou kyselinou, za přítomnosti kopulačního činidla, jako je dicyklohexylkarbodiimid (DCC), diisopropylkarbodiimid (DIPC), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid (WSC), benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorfosfát (BOP), difenylfosforylazid (DPPA) apod. Tuto reakci lze provádět při teplotě od asi 0°C do teploty zpětného toku reakční směsi, přednostně přibližně od teploty místnosti do teploty zpětného toku, po dobu asi 1 minuty až asi 120 hodin, přednostně asi 10 minut až 72 hodin. Lossenův přesmyk ve sloučeninách vzorce 2b-3 lze provádět za známých podmínek a poté je možno za stejných podmínek, jaké jsou popsány u schematu 2, provést reakci s alkoholem nebo fenolem, čímž se získá sloučenina vzorce 2b-5 (2-5).

Schema 2b



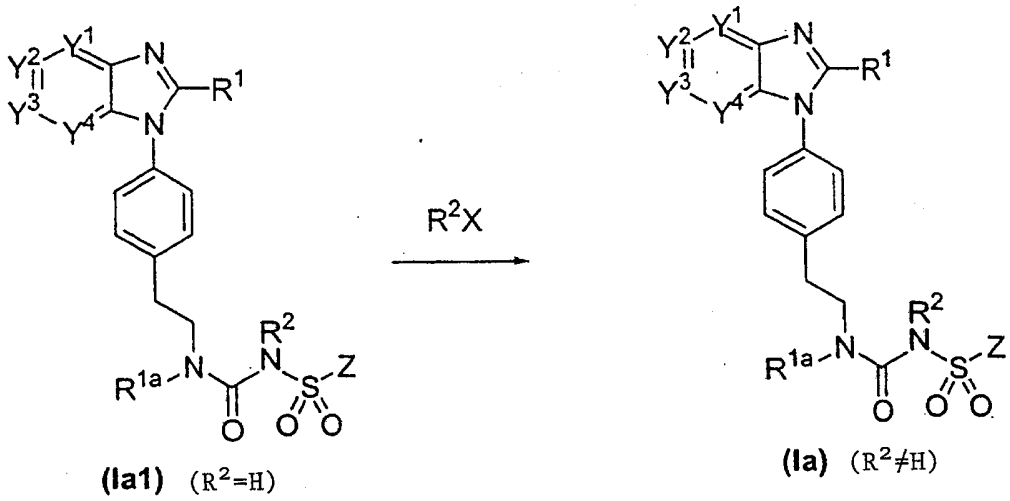
Dráha A: Hoffmanův přesmyk

Dráha B: Lossenův přesmyk

19.02.04

Sloučeniny obecného vzorce Ia je možno připravovat ze sloučenin vzorce Ia1, kde R^2 představuje vodík, jak je znázorněno ve schematu 3, za použití způsobů, které jsou odborníkům v tomto oboru známy. Sloučeninu vzorce Ia1 je možno nechat reagovat s vhodným alkylhalogenidem vzorce R^2-halogen za přítomnosti báze, jako lithiumdiisopropylamidu (LDA), hydridu sodného (NaH) nebo terc-butoxidu draselného, v rozpouštědle inertním vůči reakci, jako tetrahydrofuranu nebo dimethylformamidu, při teplotě od asi 0°C do 80°C po dobu 20 minut až 24 hodin.

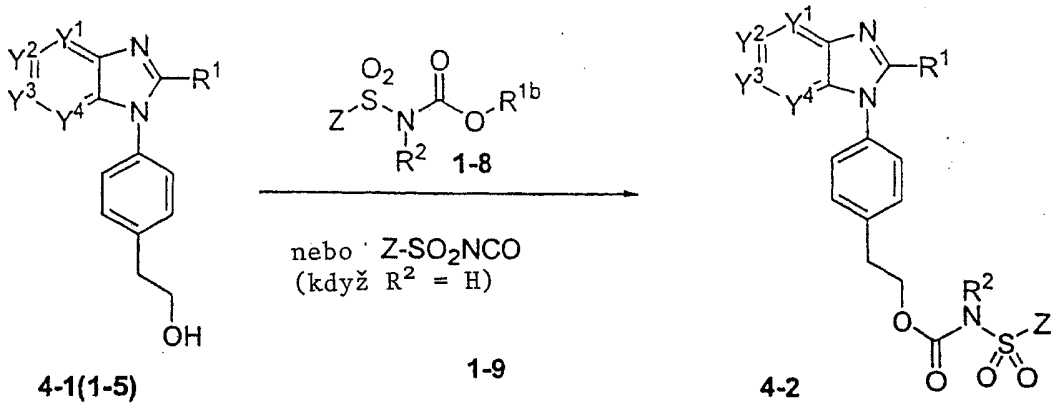
Schema 3



Jak je znázorněno ve schematu 4, je karbamátové sloučeniny vzorce 4-2 možno připravovat ze sloučenin vzorce 4-1 (1-5) za stejných podmínek, jaké jsou popsány u schematu 1. Konkrétněji je sloučeninu vzorce 4-1 možno nechat reagovat se sloučeninou vzorce $Z\text{-}SO_2N(R^2)C(=O)O\text{-}R^{1b}$, kde R^{1b} představuje arylskupinu nebo $C_{1\text{-}4}$ alkylskupinu, nebo $Z\text{-}SO_2NCO$ za vzniku sloučeniny obecného vzorce 4-2. Reakci je možno provádět za nepřítomnosti nebo za přítomnosti rozpouštědla inertního vůči reakci. Jako

neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, pyridin, dichlormethan, 1,2-dichlorethan a jejich směsi. V případě potřeby lze reakci provádět za přítomnosti báze, jako triethylaminu, diisopropylethylaminu nebo N-methylmorfolinu. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100 do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

S c h e m a 4



Jak je znázorněno ve schematu 5, je sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje fenylskupinu, B představuje ethylen a W představuje skupinu N-OR^7 (které jsou dále označovány jako sloučeniny obecného vzorce Id) je možno připravovat způsobem, který zahrnuje

(a) Mitsunobuho reakci sloučeniny vzorce 5-1 (1-5) za vzniku sloučeniny vzorce 5-2;

19.02.04

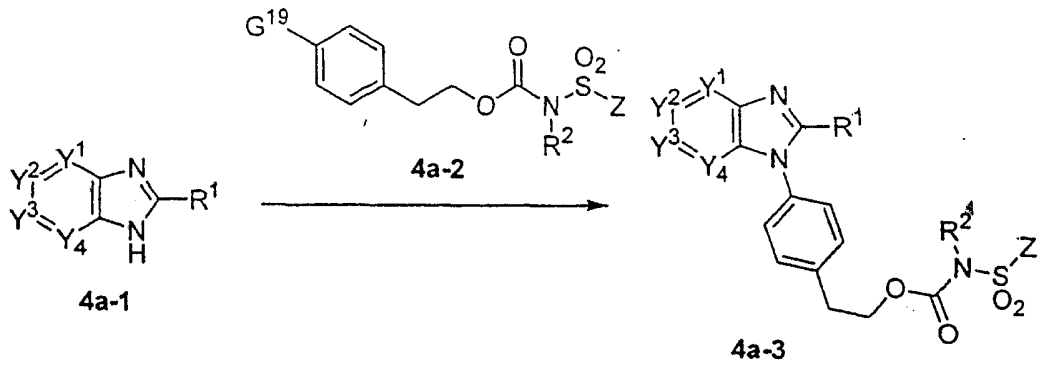
(b) odštěpení chránicí skupiny ze sloučeniny vzorce 5-2 za vzniku hydroxyaminové sloučeniny vzorce 5-3 a

(c) vytvoření sulfonylmočoviny ve sloučenině vzorce 5-3 za vzniku sloučeniny obecného vzorce Id.

Jak je znázorněno ve schematu 4a, je sloučeniny vzorce 4a-3 (4-2) také možno připravovat tak, že se sloučenina vzorce 4a-1 nechá reagovat se substituovanou benzenovou sloučeninou vzorce 4a-2 za vzniku 1-fenylbenzimidazolové sloučeniny vzorce 4a-3 (4-2).

Sloučeniny vzorce 4a-1 lze syntetizovat kterýmkoliv ze známých způsobů. Skupina vzorce G^{19} ve sloučeninách vzorce 4a-2 je zvolena z vhodných vytěsnitelných skupin, jako je fluor, chlor, brom, jod, trifluormethansulfonyloxyskupina, methansulfonyloxyskupina, p-toluensulfonyloxyskupina nebo skupina boronové kyseliny.

S c h e m a 4 a



G^{4a} představuje odstupující skupinu, jako halogen, OTs, OMs, OTf, $B(OH)_2$; přednostně F, Br, I nebo $B(OH)_2$

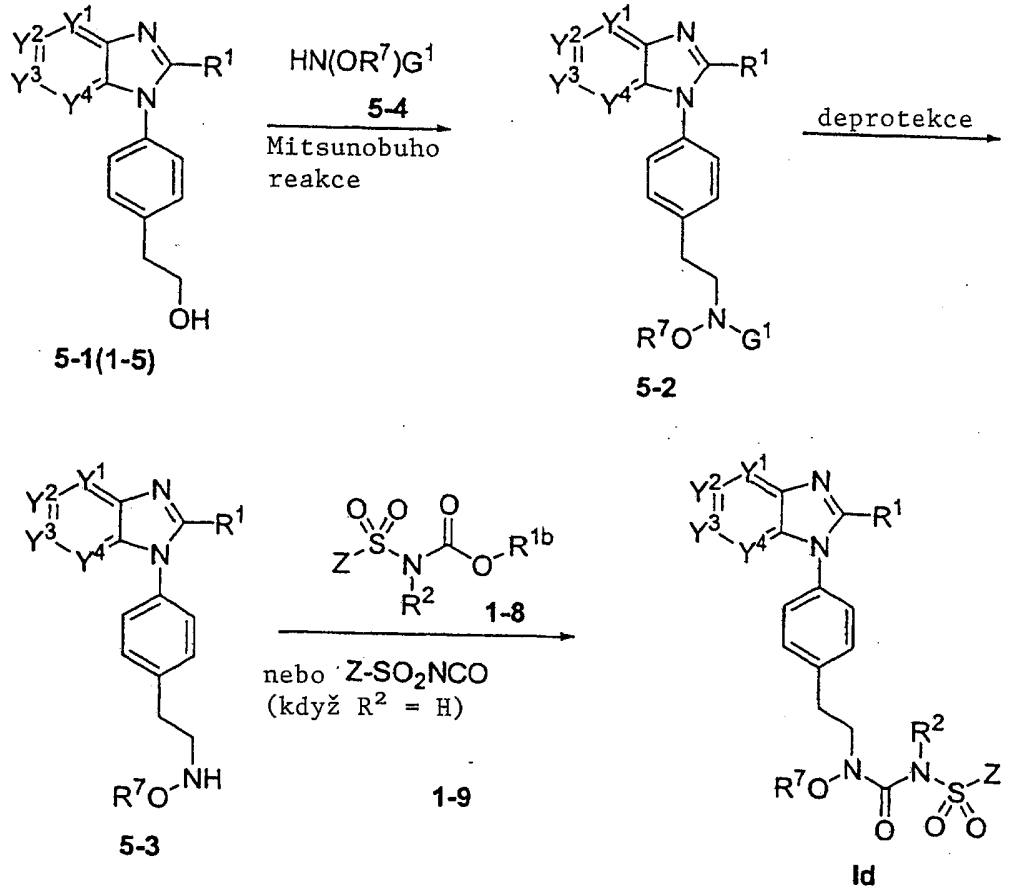
Kopulační reakci je možno provádět za přítomnosti báze v rozpouštědle inertním vůči reakci. Jako neomezující příklady

přednostních bází lze uvést hydroxidy, alkoxidy, uhličitany a hydridy alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný, methoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid draselný, uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydrid sodný nebo hydrid draselný, nebo aminy, jako triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, 2,6-lutidin, pyridin nebo dimethylaminopyridin. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, pyridin, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrahydrofuran, acetonitril, dimethylformamid (DMF), 1,4-dioxan, dimethylsulfoxid (DMSO), 1,3-dimethyl-2-imidazolidinon, 1-methyl-2-pyrrolidinon, nebo jejich směsi. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100 do 250°C, přednostně v rozmezí od 0 do 150°C, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až několika týdnů, přednostně 20 minut až 1 týdne, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší. Sloučeninu vzorce 4a-1 je účelně možno nechat reagovat se sloučeninou vzorce 4a-2 (4-2) za přítomnosti vhodného katalyzátoru za vzniku sloučeniny vzorce 4a-3 (4-2) jakýmkoliv syntetickým postupem, který lze použít u strukturně příbuzných sloučenin a který je odborníkům v tomto oboru znám (např., Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S; Adams, J; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Combs, A., Tetrahedron Lett., 1998, 39, 2941-2944., Kiyomori, A.; Marcoux, J.; Buchwald, S. L., Tetrahedron Lett., 1999, 40, 2657-2660., Lam, P. Y. S.; Deudon, S.; Averill, K. M.; Li, R.; He, M. Y.; DeShong, P.; Clark, C. G., J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 7600-7601., Collman, J. P.; Zhong, M., Org. Lett., 2000, 2, 1233-1236.). Jako neomezující příklady katalyzátorů, kterým se při této reakci dává přednost, lze uvést tetrakis(trifenylfosfin)palladium, chlorid bis(trifenylfosfin)palladnatý, měď, octan měďný, bromid měďný, chlorid měďný, jodid měďný, oxid měďný, trifluormethansulfonát měďný, octan měďnatý, bromid

19.02.04

měďnatý, chlorid měďnatý, jodid měďnatý, oxid měďnatý nebo trifluormethansulfonát měďnatý.

Schema 5



Jednotlivé reakční stupně jsou podrobněji popsány dále.

(a) Sloučeniny vzorce 5-2 je možno připravovat Mitsunobuho reakcí. Sloučeninu vzorce 5-1 lze nechat reagovat se sloučenou vzorce $HN(OR^7)G^1$, kde G^1 představuje vodík nebo chránicí skupinu, přednostně vhodnou chránicí skupinu, jako například methoxykarbonylskupinu, ethoxykarbonylskupinu, terc-butoxykarbonylskupinu (Boc), benzyloxykarbonylskupinu (Z), fenylsulfonylskupinu, p-toluensulfonylskupinu apod. a R^7 představuje alkylskupinu (například methylskupinu nebo ethylskupinu) nebo

19.02.04

G^2 (G^2 představuje vhodnou chránicí skupinu, například methoxykarbonylskupinu, ethoxykarbonylskupinu, terc-butoxykarbonylskupinu (Boc), benzyloxykarbonylskupinu (Z), fenylsulfonylskupinu, p-toluensulfonylskupinu, trimethylsilylskupinu, terc-butyldimethylsilylskupinu apod. Sloučenina vzorce 5-1 se například nechá reagovat s [N,O-bis-chráněným hydroxylaminem] (např. Baillie, L. C.; Batsanov, A.; Bearder, J. R.; Whiting, D. A. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1998, 20, 3471) za přítomnosti dialkylazodikarboxylátu, jako diethylazodikarboxylátu (DEAD) a fosfinového činidla, jako trifenylfosfinu. V přednostním provedení lze tuto reakci provádět v rozpouštědle inertním vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést tetrahydrofuran (THF), diethylether, dimethylformamid (DMF), benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, dimethoxyethan (DME) nebo jejich směsi. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí -100°C do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

(b) Chránicí skupiny je možno odštěpovat za použití řady standardních postupů, které jsou odborníkům v tomto oboru známy (např. "Protection for the Hydroxy Group and the Amino Group", Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, T. W. Greene a P. G. M. Wuts, Ed., John Wiley and Sons, Inc. 1991, str. 10-142, 309-405).

(c) Sulfonylmočovinu lze vytvořit za podmínek znázorněných ve schematu 1. Konkrétně je sloučeninu vzorce 5-3 je možno nechat reagovat se sloučeninou vzorce $Z\text{-}SO_2N(R^2)C(=O)O\text{-}R^{1b}$, kde R^{1b} představuje arylskupinu nebo $C_{1\text{-}4}$ alkylskupinu, nebo $Z\text{-}SO_2NCO$ za vzniku sloučeniny obecného vzorce Id. Reakci je

19.02.04

možno provádět za nepřítomnosti nebo za přítomnosti rozpouštědla inertního vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, pyridin, dichlormethan, 1,2-dichlorethan nebo jejich směsi. V případě potřeby lze reakci provádět za přítomnosti báze, jako triethylaminu, diisopropylethylaminu nebo N-methylmorfolinu. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100 do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

V reakčním schematu 6 je znázorněn způsob výroby sloučenin obecného vzorce Ia, kde alespoň jeden ze zbytků Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 představuje skupinu $C\text{-}CONH_2$, A představuje fenylskupinu, B představuje ethylen a W představuje skupinu $R^{1a}\text{-}N$ (R^{1a} představuje vodík nebo $C_{1\text{-}4}$ alkylskupinu) (tyto sloučeniny jsou dále označovány jako sloučeniny obecného vzorce Ia^2) a sloučenin obecného vzorce Ia, kde alespoň jeden ze zbytků Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 představuje skupinu $C\text{-}CO_2H$, A představuje fenylskupinu a B představuje ethylen a W představuje skupinu $R^{1a}\text{-}N$ (R^{1a} představuje vodík nebo $C_{1\text{-}4}$ alkylskupinu) (tyto sloučeniny jsou dále uváděny jako sloučeniny obecného vzorce Ia^3). Sloučeniny obecného vzorce Ia^3 je možno připravovat způsobem, který zahrnuje

(a) hydrolýzu sloučeniny vzorce 6-1 za vzniku sloučeniny vzorce 6-2;

(b) konverzi hydroxyskupiny sloučeniny vzorce 6-2 na odstupující skupinu, jako halogen, methansulfonátovou skupinu nebo toluensulfonátovou skupinu za vzniku sloučeniny vzorce 6-3;

(c) tvorbu azidu;

(d) redukci výsledné azidové sloučeniny a následnou tvorbu sulfonylmočoviny za vzniku sloučeniny obecného vzorce (Ia^2) a

(e) hydrolýzu sloučeniny obecného vzorce (Ia^2) za vzniku sloučeniny obecného vzorce (Ia^3).

Jednotlivé reakční stupně jsou podrobněji popsány dále:

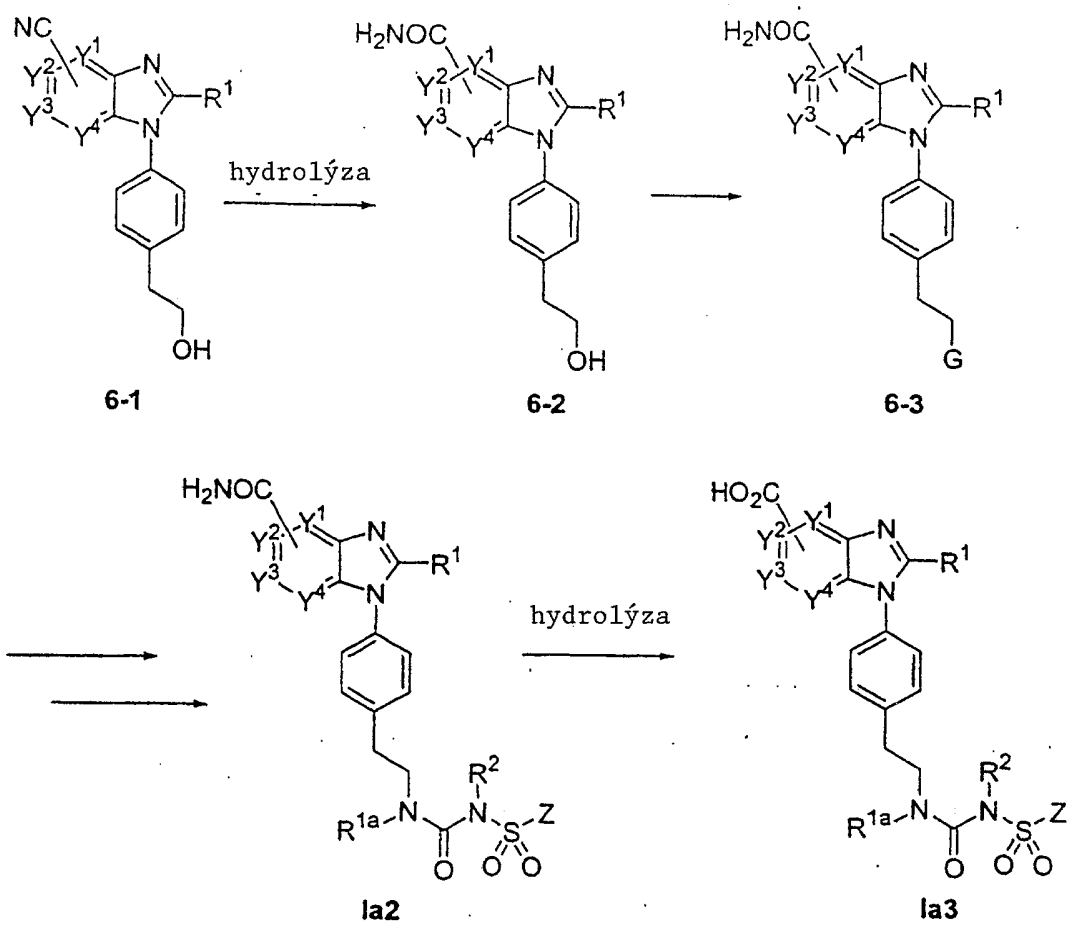
(a) Meziprodukt vzorce 6-1 je možno připravovat způsoby znázorněnými ve schematu 1. Sloučeniny vzorce 6-1 lze hydrolyzovat obvyklými postupy. Hydrolýzu je možno provádět působením peroxidu, jako peroxidu vodíku za přítomnosti báze, jako hydroxidu draselného, hydroxidu lithného nebo hydroxidu amonného, ve vhodném rozpouštědle, jako vhodném methanolu, dimethylsulfoxidu a tetrahydrofuranu. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí -100°C do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší. Hydrolýzu lze také provádět působením báze, jako hydroxidu sodného, hydroxidu draselného nebo hydroxidu lithného, nebo kyseliny, jako kyseliny sírové ve vhodném rozpouštědle, jako vodném methanolu, vodném ethanolu, terc-butanolu nebo jejich směsi. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí -100°C do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu několika minut až jednoho dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

(b) (c) a (d) Stupně (b), (c) a (d) je možno provádět za způsobem znázorněným ve schematech 1 a 1b.

19.02.04

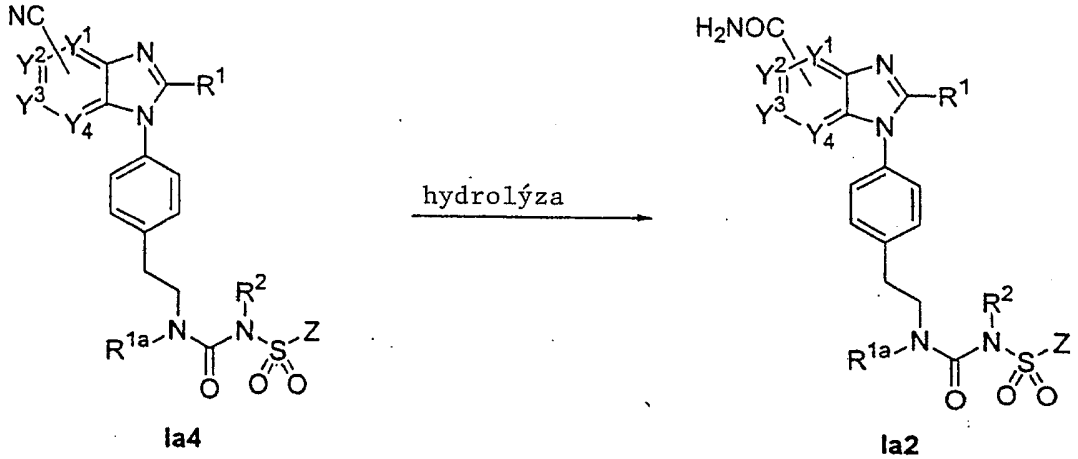
(e) Sloučeniny obecného vzorce Ia^2 je možno hydrolyzovat obvyklými způsoby. Hydrolýzu je možno provádět působením báze, jako hydroxidu sodného, hydroxidu draselného nebo hydroxidu lithného, nebo kyseliny, jako kyseliny sírové nebo kyseliny fosforečné, ve vhodném rozpouštědle, jako vodném methanolu, ethanolu, ethylenglykolu, vodě, tetrahydrofuranu nebo jejich směsi. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí -100°C do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

Schema 6



V reakčním schematu 7 je znázorněn alternativní způsob výroby sloučenin obecného vzorce Ia^2. Sloučeniny obecného vzorce Ia^4 je možno připravovat způsoby znázorněnými ve schematu 1. Sloučeniny obecného vzorce Ia^4 lze hydrolyzovat působením báze, jako hydroxidu sodného, hydroxidu draselného, hydroxidu lithného nebo hydroxidu amonného ve vhodném rozpouštědle, jako vodném methanolu, dimethylsulfoxidu a tetrahydrofuranu. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí -100°C do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší. Hydrolýzu je také možno provádět působením báze, jako hydroxidu sodného, hydroxidu draselného nebo hydroxidu lithného, nebo kyseliny, jako kyseliny sírové, ve vhodném rozpouštědle, jako vodném methanolu, vodném ethanolu, terc-butanolu nebo jejich směsi. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí -100°C do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

Schema 7



Ia4 Ia2

19.02.04

V reakčním schematu je znázorněn způsob výroby sloučenin obecného vzorce Ia, kde alespoň jeden ze zbytků Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 představuje skupinu C-OG^1, kde G^1 má výše uvedený význam, A představuje fenylskupinu, B představuje ethylen a W představuje skupinu R^{1a}-N (R^{1a} představuje vodík nebo C_{1-4} alkylskupinu) (tyto sloučeniny jsou dále označovány jako sloučeniny obecného vzorce Ia^5) a sloučenin obecného vzorce Ia, kde alespoň jeden ze zbytků Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 představuje skupinu C-OH, A představuje fenylskupinu, B představuje ethylen a W představuje skupinu R^{1a}-N (R^{1a} představuje vodík nebo C_{1-4} alkylskupinu) (tyto sloučeniny jsou dále označovány jako sloučeniny obecného vzorce (Ia^6)).

Sloučeniny obecného vzorce Ia^6 lze připravovat způsobem, který zahrnuje:

(a) dealkylaci sloučeniny vzorce 8-1 za vzniku sloučeniny vzorce 8-2;

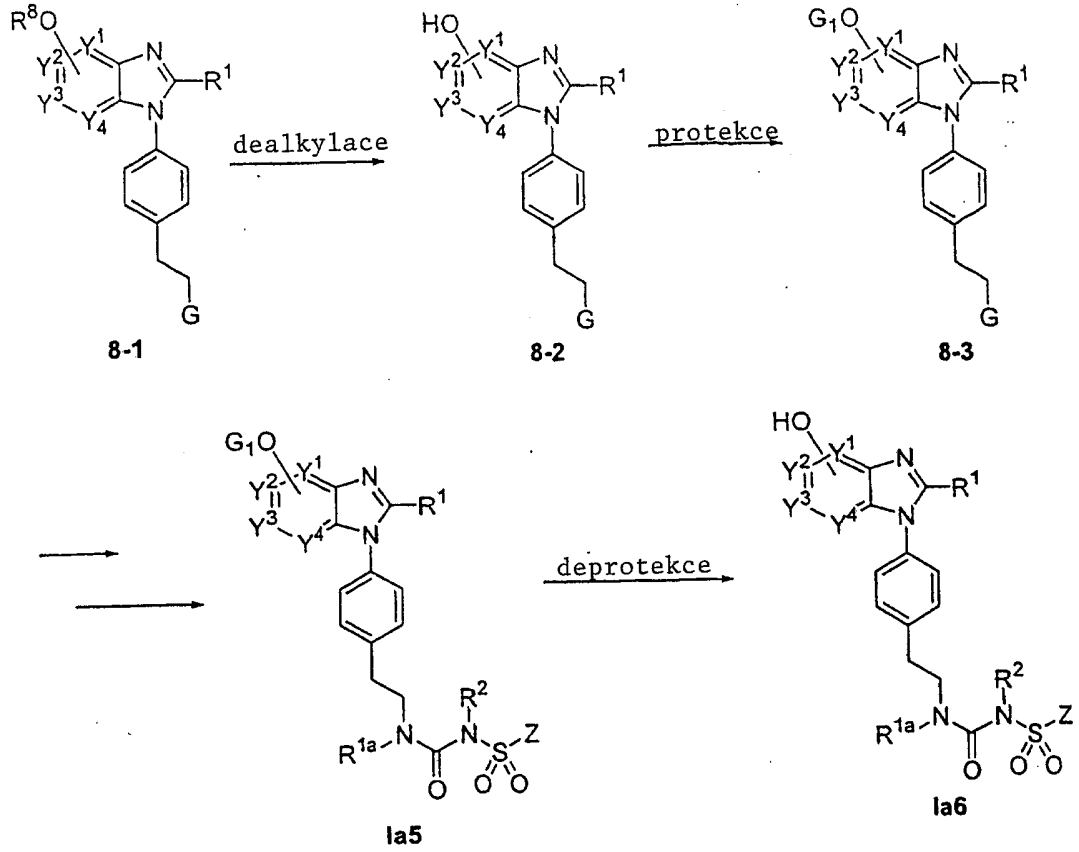
(b) zavedení ochrany na hydroxyskupinu sloučeniny vzorce 8-2 za vzniku sloučeniny vzorce 8-3;

(c) přípravu sloučeniny vzorce Ia^5 a

(d) odštěpení chránicí skupiny ze sloučeniny obecného vzorce Ia^5 za vzniku sloučeniny obecného vzorce Ia^6.

19.02.04

Schema 8



Jednotlivé reakční stupně jsou podrobněji popsány dále.

(a) Meziprodukt vzorce 8-1, kde R^8 představuje C_{1-4}alkyl-skupinu, je možno připravovat způsoby znázorněnými ve schematu 1. Sloučeniny vzorce 8-1 lze dealkylovat za použití řady standardních způsobů, které jsou odborníkům známy (například "Protection of Phenols", in Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, T. W. Greene a P. G. M. Wuts, Ed., John Wiley and Sons, Inc. 1991, str. 143-174). Například lze sloučeninu vzorce 8-1 nechat reagovat s protonickou a/nebo Lewisovou kyselinou, jako bromovodíkem nebo chloridem hlinitým, ve

vhodném rozpouštědle, jako vodě, kyselině octové nebo dichlormethanu. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100°C do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší. Reakci lze také provádět za přítomnosti thioalkoxidu, jako thiomethoxidu sodného, thiomethoxidu lithného, thioethoxidu sodného, za přítomnosti nebo za nepřítomnosti rozpouštědla inertního vůči reakci, jako DMSO, DMF nebo HMPA. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100°C do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

(b) Sloučeniny vzorce 8-2 je možno chránit za použití řady standardních způsobů, které jsou odborníkům známy (např. "Protection of Phenols", Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, T. W. Greene a P. G. M. Wuts, Ed., John Wiley and Sons, Inc. 1991, str. 143-174).

(c) Sloučeniny vzorce Ia^5 je možno připravovat za podmínek ilustrovaných ve schematu 1 a 1b.

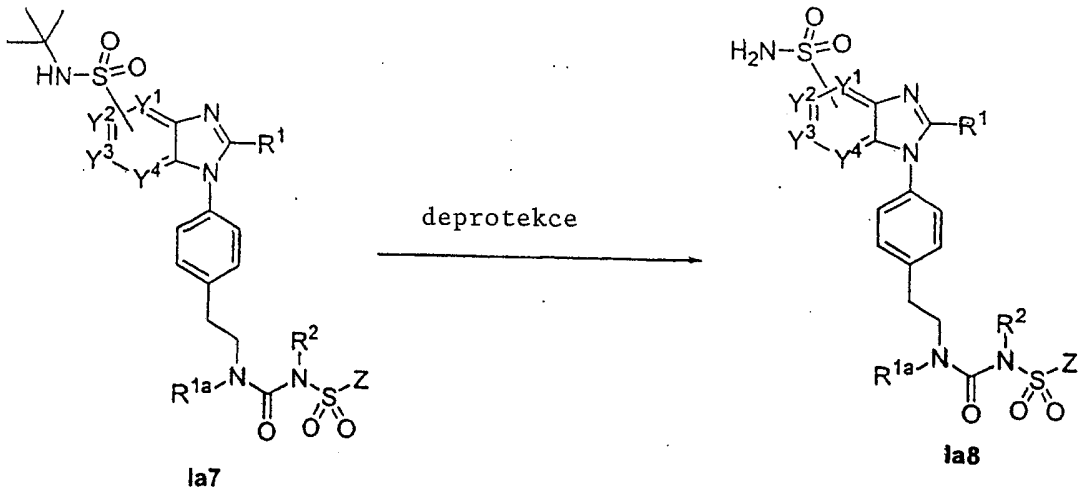
(d) Chránicí skupiny je možno odštěpovat za použití řady standardních způsobů, které jsou odborníkům známy (např. "Protection of Phenols", Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, T. W. Greene a P. G. M. Wuts, Ed., John Wiley and Sons, Inc. 1991, str. 143-174).

Jak je znázorněno ve schematu 9, je sloučeniny obecného vzorce Ia, kde alespoň jeden ze zbytků Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 představuje skupinu $C\text{-}SO_2NH_2$, A představuje fenylskupinu, B představuje ethylen a W představuje skupinu $R^{1a}\text{-}N$ (R^{1a} představuje

19.02.04

vodík nebo C_{1-4}alkylskupinu) (tyto sloučeniny jsou dále uváděny jako sloučeniny obecného vzorce Ia[8]) možno připravovat ze sloučenin obecného vzorce Ia, kde alespoň jeden ze zbytků Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 představuje skupinu C-SO_2NHtBu, A představuje fenylskupinu, B představuje ethylen a W představuje skupinu R^{1a}-N (R^{1a} představuje vodík nebo C_{1-4}alkylskupinu) (tyto sloučeniny jsou dále uváděny jako sloučeniny obecného vzorce Ia[7]). Sloučeniny obecného vzorce Ia[7] je možno připravovat způsoby znázorněnými ve schematu 1 a 1b. Chránicí skupiny je možno odštěpovat za použití řady standardních způsobů, které jsou odborníkům známy (např. Quan, Mimi L.; Ellis, Christopher D.; Liauw, Ann Y.; Alexander, Richard S.; Knabb, Robert M., et al., J. Med. Chem., 1999, 42, 2760-2773).

S c h e m a 9

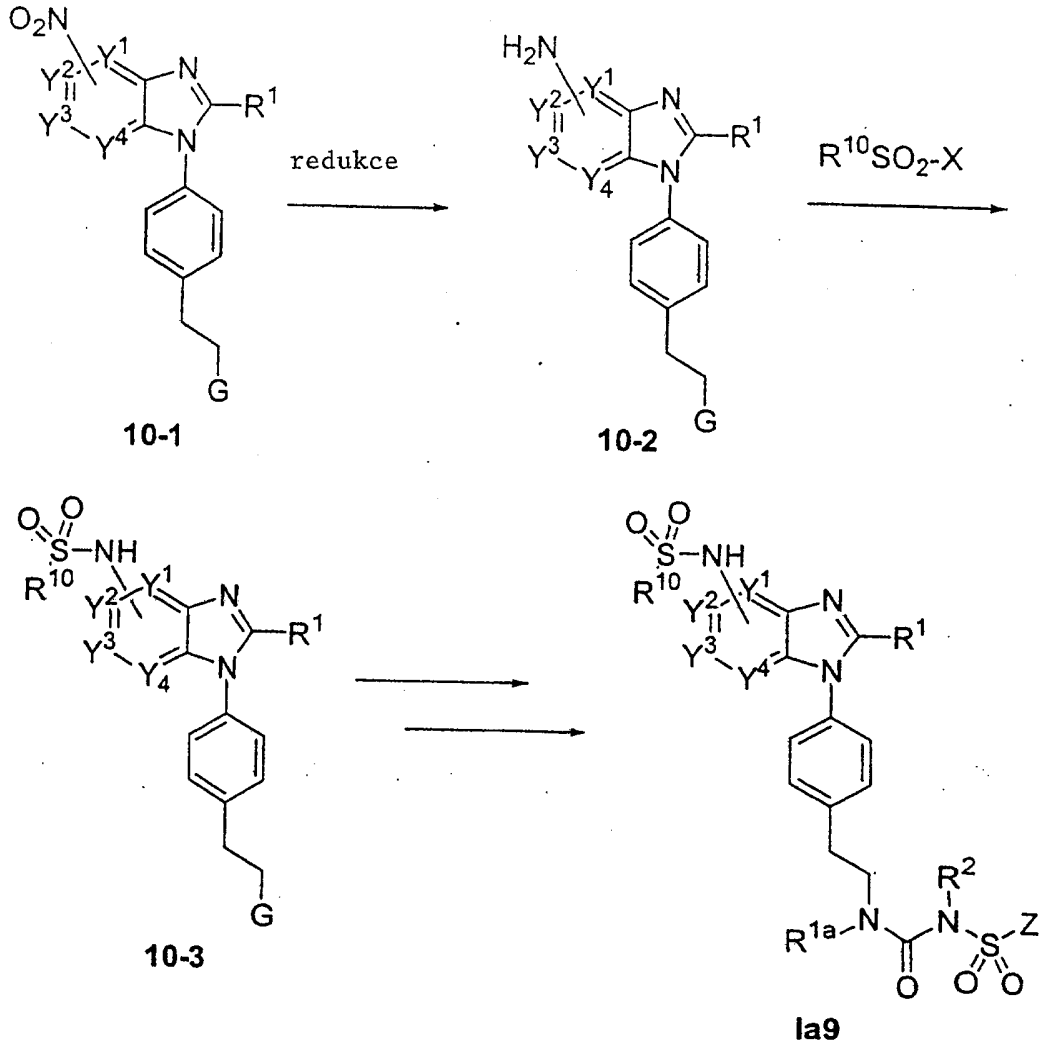


V reakčním schematu 10 je znázorněn způsob výroby sloučenin obecného vzorce Ia, kde alespoň jeden z Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 představuje skupinu C-$NHSO_2R^{10}$, A představuje fenylskupinu, B představuje ethylen, R^{10} představuje C_{1-4} alkylskupinu, W představuje skupinu R^1a-N (R^{1a} představuje vodík nebo C_{1-4} alkyl-

19.02.04

skupinu), (tyto sloučeniny jsou dále uváděny jako sloučeniny obecného vzorce Ia[9]).

Schema 10



Sloučeniny vzorce Ia[9] lze připravovat způsobem, který zahrnuje

(a) redukci sloučeniny vzorce 10-1 za vzniku sloučeniny vzorce 10-2;

19.02.04

(b) sulfonylaci aminoskupiny ve sloučenině vzorce 10-2 za vzniku sloučeniny vzorce 10-3; a

(c) vytvoření sloučeniny vzorce Ia^9.

Jednotlivé reakční stupně jsou podrobněji popsány dále.

(a) Meziprodukt vzorce 10-1 je možno připravovat způsoby znázorněnými ve schematu 1. Nitroskupinu je možno redukovat podle schematu 1.

(b) Aminoskupinu ve sloučenině vzorce 10-2 lze redukovat řadou standardních způsobů, které jsou odborníkům známy (např. "Protection for the Hydroxy Group and the Amino Group", Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, T. W. Greene a P. G. M. Wuts, Ed., John Wiley and Sons, Inc. 1991, str. 117-118, 379-384).

(c) Sulfonylmočovinovou sloučeninu vzorce Ia^9 je možno připravit za podmínek ilustrovaných ve schematu 1 a 1b.

V reakčním schematu 11 je ilustrován způsob výroby sloučenin obecného vzorce Ia, kde alespoň jeden z Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 představuje skupinu C-NHC(=O)N(R^3)(R^4), A představuje fenylskupinu, B představuje ethylen a W představuje skupinu R^{1a}-N (R^{1a} představuje vodík nebo C_{1-4} alkylskupinu) (tyto sloučeniny jsou dále uváděny jako sloučeniny obecného vzorce Ia^{10}). Sloučeniny obecného vzorce Ia^{10} lze připravovat způsobem, který zahrnuje

(a) vytvoření močoviny ve sloučeniny vzorce 11-1 (10-2) za vzniku sloučeniny vzorce 11-2; a

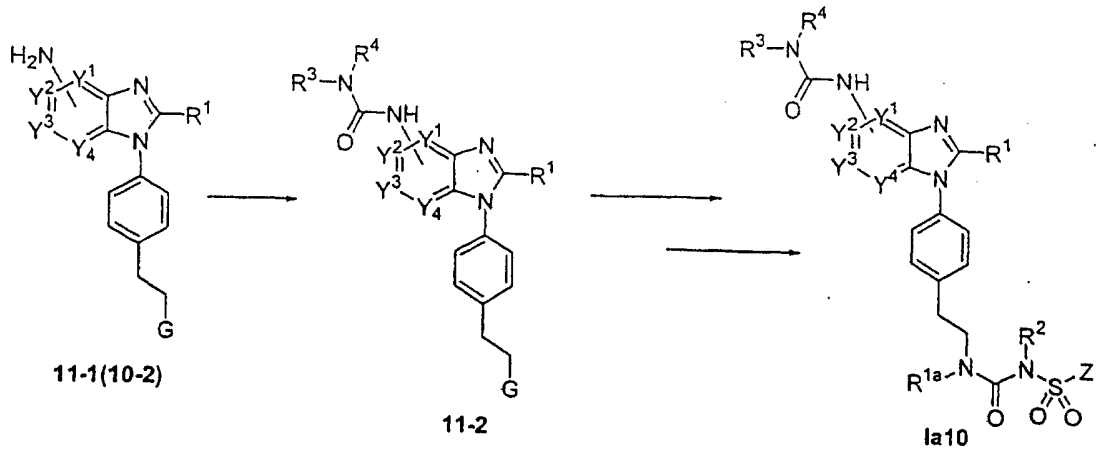
(b) vytvoření sloučeniny obecného vzorce Ia^{10}.

Jednotlivé reakční stupně jsou podrobněji popsány dále.

(a) Meziprodukt vzorce 11-1 (10-2), jak byl získán způsobem podle schematu 10, je možno známými způsoby nechat reagovat s isokyanátem nebo kyanatou kyselinou (obvykle jejími solemi) (např. Satchell a Satchell, Chem. Soc. Rev., 1975, 4, 231-250). Konkrétněji je tuto reakci možno provádět ve vhodném rozpouštědle inertním vůči reakci, jako je dichlormethan, THF, benzen nebo toluen. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100°C do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

(c) Sulfonylmočovinovou sloučeninu vzorce Ia^{10} je možno vytvořit za podmínek ilustrovaných ve schematu 1 a 1b.

S c h e m a 1 1

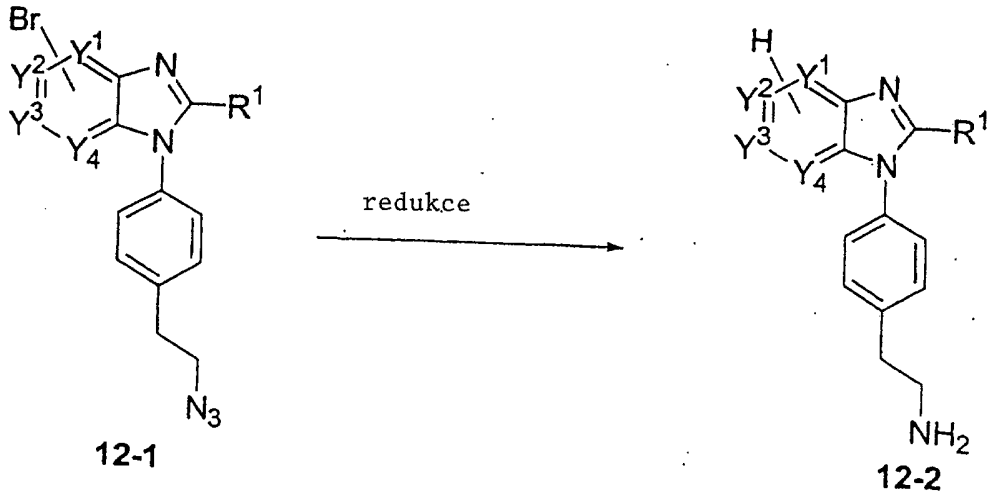


Meziprodukty vzorce 12-2 je možno připravovat způsoby znázorněnými ve schematu 12. Meziprodukty vzorce 12-1 je možno připravovat způsoby znázorněnými ve schematu 1 a 1b. Redukci lze provádět za známých hydrogenačních podmínek, jako za přítomnosti katalyzátoru obsahujícího kov, jako jsou kataly-

19.02.04

zátory obsahující palladium nebo katalyzátory obsahující platinu, v rozpouštědle inertním vůči reakcí, jako je methanol, ethanol, ethylacetát nebo THF. V případě potřeby se reakce provádí za kyselých podmínek, za přítomnosti kyseliny, jako chlorovodíku nebo kyseliny octové. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100°C do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

Schema 12

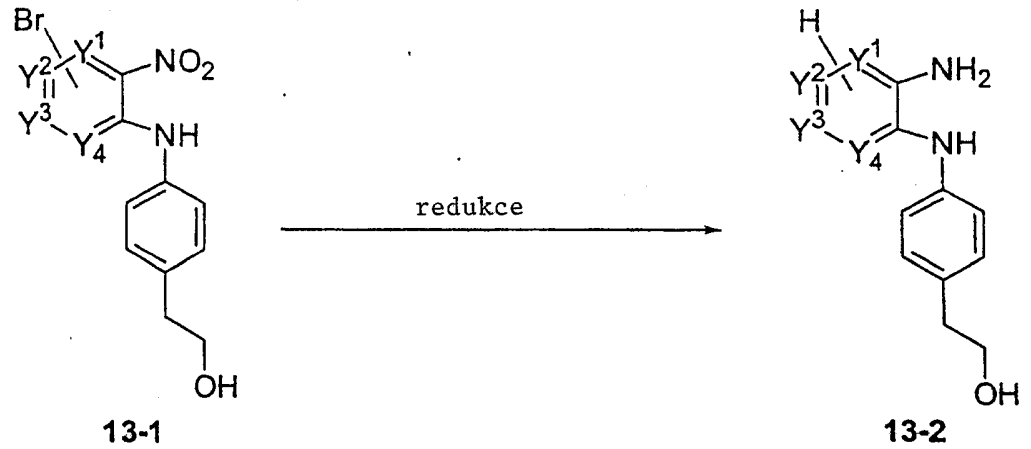


12-1 12-2

Kromě toho je meziprodukty vzorce 13-2 možno připravovat způsoby znázorněnými ve schematu 13. Meziprodukty vzorce 13-1 je možno připravovat způsoby znázorněnými ve schematu 1. Redukci lze také provádět způsoby znázorněnými ve schematu 1.

19.02.04

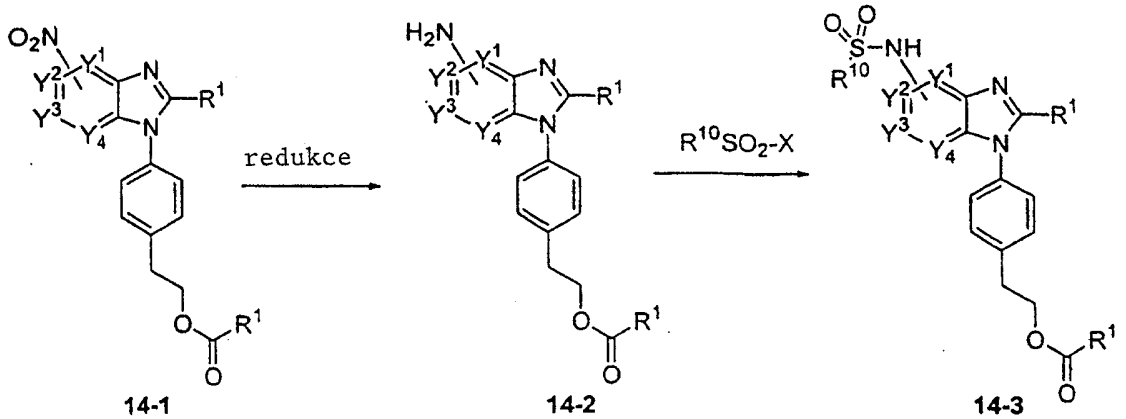
Schema 13



13-1 13-2

Meziprodukty vzorce 14-3 je možno připravovat způsoby znázorněnými ve schematu 14. Meziprodukty vzorce 14-1 je možno připravovat způsoby znázorněnými ve schematu 1. Nitroskupinu lze redukovat za podmínek ilustrovaných ve schematu 1. Sulfonylaci aminoskupiny ve sloučenině vzorce 14-2 je možno provádět za použití řady standardních způsobů, které jsou odborníkům známy (např. "Protection for the Hydroxy Group and the Amino Group", Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, T. W. Greene a P. G. M. Wuts, Ed., John Wiley and Sons, Inc. 1991, str. 117-118, 379-384).

Schema 14



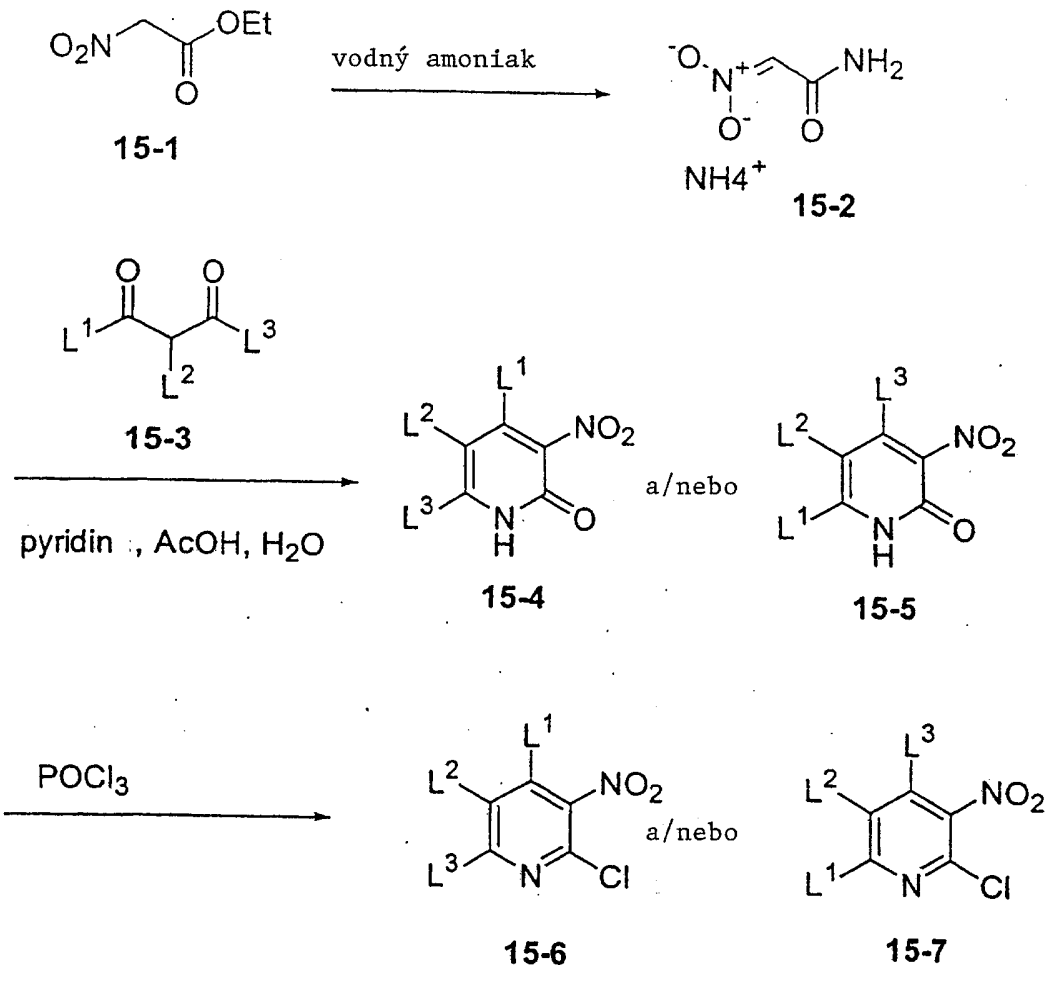
14-1 14-2 14-3

Meziprodukty vzorce 15-6 a 15-7 je možno připravovat způsoby znázorněnými ve schematu 15. Sloučeninu vzorce 15-1 lze nechat reagovat s amoniakem. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100°C do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu hodiny až týdne, přednostně 3 hodin až 5 dnů, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší. Získaný meziprodukt vzorce 15-2 je tedy možno nechat reagovat s 1,3--diketonovou sloučeninou vzorce 15-3, kde L^1, L^2 a L^3 jsou nezávisle zvoleny ze souboru skupin, jejichž neomezujícími příklady je halogen, C_{1-4}alkylskupina, halogensubstituovaná C_{1-4} alkylskupina, C_{1-4} alkoxyskupina, halogensubstituovaná C_{1-4} alkoxyskupina, nitroskupina, kyanoskupina, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkylskupina, acetylskupina, C_{3-7} cykloalkylskupina, nebo dvě sousední skupiny L^1, L^2 a L^3 mohou být spojeny za vzniku alkylenového řetězce se 3 nebo 4 členy, kde jeden nebo dva atomy uhlíku, které spolu nesousedí, jsou popřípadě nahrazeny atomy kyslíku; za přítomnosti báze, jako pyridinu, piperadinu, imidazolu, N,N-dimethylaminopyridinu, $CH_3C(=O)ONa$ nebo NaH_2PO_4 a za přítomnosti nebo za nepřítomnosti kyseliny, jako kyseliny octové, kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny boronové. Jako vhodná rozpouštědla inertní vůči reakci lze uvést vodu, dioxan, DMSO, DMF, p-toluen nebo ethanol. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100°C do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu hodiny až měsíce, přednostně 6 hodin až 14 dní, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší. Sloučeniny vzorce 15-4 a 15-5 získané výše popsaným způsobem lze nechat reagovat s halogenačním činidlem, jako $POCl_3$, $SOCl_2$ nebo Vilsmeierovým komplexem (např. Laue T.; Plagens A., Ed.; NAMED ORGANIC REACTIONS, Wiley & Sons: New York, 1998, str. 258-262) za přítomnosti nebo za nepřítomnosti vhodného roz-

19.02.04

pouštědla inertního vůči reakci, jako je dichlormethan, benzen nebo DMF, za vzniku sloučenin vzorce 15-6 a/nebo 15-7. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100°C do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě potřeby je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až 1 dne, přednostně 20 minut až 5 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

Schema 16



Ve schematu 16 je ilustrován způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 představuje skupinu NH_2, A představuje fenylskupinu, B představuje ethylen a W představuje skupinu NH (tyto sloučeniny jsou dále uváděny jako sloučeniny obecného vzorce Ia^{11}) a sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 představuje skupinu $NHC(=O)R^{16}$ (R^{16} představuje C_{1-4} alkylskupinu), A představuje fenylskupinu, B představuje ethylen a W představuje skupinu NH (tyto sloučeniny jsou dále uváděny jako sloučeniny obecného vzorce Ia^{12}) a sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 představuje skupinu $NHS(O)_2R^{16}$ (R^{16} představuje C_{1-4} alkylskupinu), A představuje fenylskupinu, B představuje ethylen a W představuje skupinu NH (tyto sloučeniny jsou dále uváděny jako sloučeniny obecného vzorce Ia^{13}).

Sloučeniny obecného vzorce Ia^{11}, Ia^{12} a Ia^{13} lze připravovat způsobem, který zahrnuje

(a) vytvoření 2-aminobenzimidazolového nebo 2-aminoimidazopyridinového kruhu ve sloučenině vzorce 16-1 (2-7) za vzniku sloučeniny vzorce Ia^{11};

(b) karbonylaci sloučeniny vzorce Ia^{11} za vzniku sloučeniny vzorce Ia^{12} a

(c) sulfonylaci sloučeniny vzorce Ia^{11} za vzniku sloučeniny obecného vzorce Ia^{13}.

Jednotlivé reakční stupně jsou podrobněji popsány dále.

(a) Sloučeninu vzorce 16-1 (2-7) je možno cyklizovat za vzniku benzimidazolového nebo imidazopyridinového kruhu reakcí s vhodným cyklizačním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce Ia^{11} v rozpouštědle inertním vůči reakci. Jako vhodná cyklizační činidla lze uvést halogenkyany (například bromkyan), kyanamid a guanidin-karbamát. Jako vhodná rozpouštědla je možno uvést tetrahydrofuran (THF), methanol, ethanol, acetonitril, vodu, dimethylformamid apod. Reakci je možno

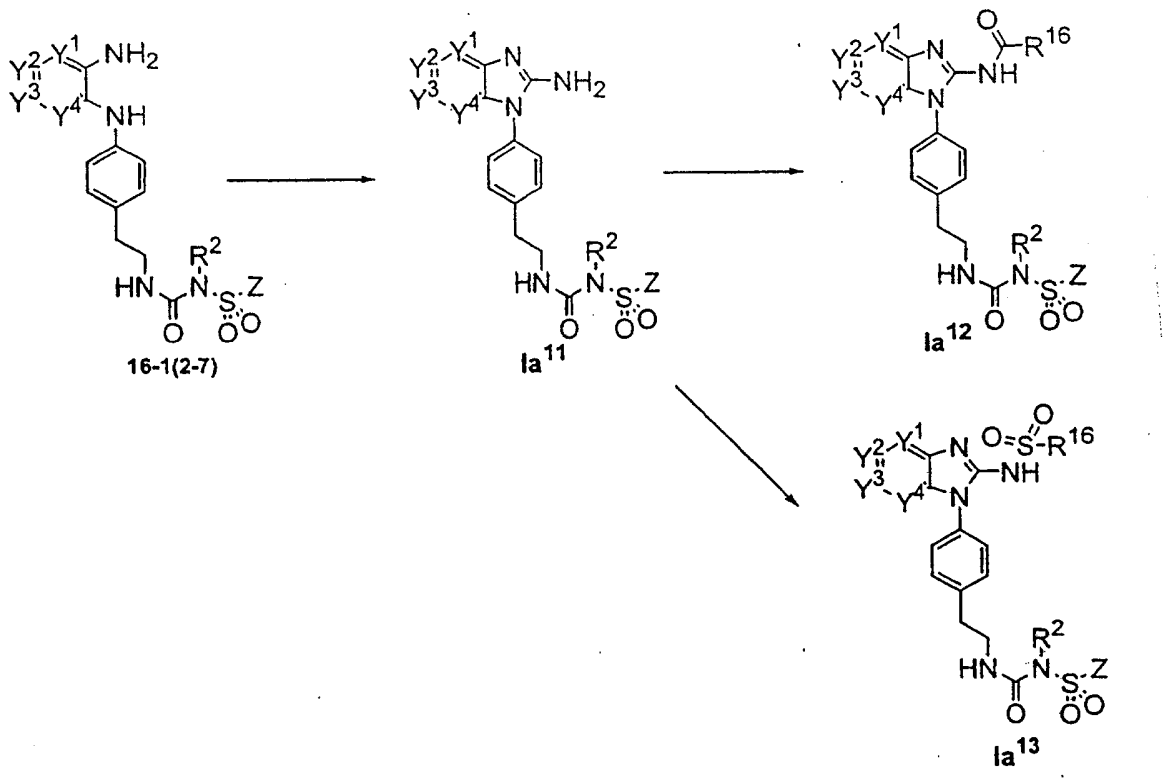
provádět při teplotě od asi 0°C do teploty zpětného toku reakční směsi, přednostně při teplotě místnosti až teplotě zpětného toku, po dobu asi 1 minuty až 120 hodin, přednostně 10 minut až 72 hodin.

(b) Sloučeniny obecného vzorce Ia^{11} je možno nechat reagovat s acylačním činidlem, jako alkylkarbonylhalogenidem, anhydridem kyseliny, za přítomnosti báze, jako triethylaminu nebo pyridinu. Jako vhodná rozpouštědla inertní vůči reakci lze uvést tetrahydrofuran, dimethylformamid a benzen. Reakci je možno provádět při teplotě od asi 0°C přibližně do teploty zpětného toku, po dobu asi 1 minuty až 120 hodin, přednostně 10 minut až 48 hodin.

(c) Sloučeninu obecného vzorce Ia^{11} je také možno nechat reagovat se sulfonylačním činidlem, jako alkylsulfonylhalogenidem, anhydridem sulfonové kyseliny, za přítomnosti báze, jako triethylaminu nebo pyridinu. Jako vhodná rozpouštědla inertní vůči reakci lze uvést dichlormethan, tetrahydrofuran, dimethylformamid a benzen. Reakci je možno provádět při teplotě od asi 0°C přibližně od teploty zpětného toku, po dobu asi 1 minuty až 120 hodin, přednostně 10 minut až 48 hodin.

19.02.04

Schema 16



V reakčním schematu 17 je znázorněn způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 představuje skupinu $R^{16}NH$ (R^{16} představuje C_{1-8} alkylskupinu), A představuje fenylskupinu, B představuje ethylen a W představuje kyslík nebo skupinu R^{1a}-N (R^{1a} představuje vodík nebo C_{1-4} alkylskupinu) (tyto sloučeniny jsou dále uváděny jako sloučeniny obecného vzorce Ia^{14}) a sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 představuje skupinu $(R^{16})_2N$ (R^{16} představuje C_{1-8} alkylskupinu), A představuje fenylskupinu, B představuje ethylen a W představuje kyslík nebo skupinu R^{1a}-N

(R^{1a} představuje vodík nebo C_{1-4} alkylskupinu) (tyto sloučeniny jsou dále uváděny jako sloučeniny obecného vzorce Ia^{15}).

Sloučeniny obecného vzorce Ia^{14} a Ia^{15} lze připravovat způsobem, který zahrnuje

(a) vytvoření 2-aminobenzimidazolového nebo 2-amino-imidazopyridinového kruhu ve sloučenině vzorce 17-1 za vzniku sloučeniny obecného vzorce Ia^{14} a

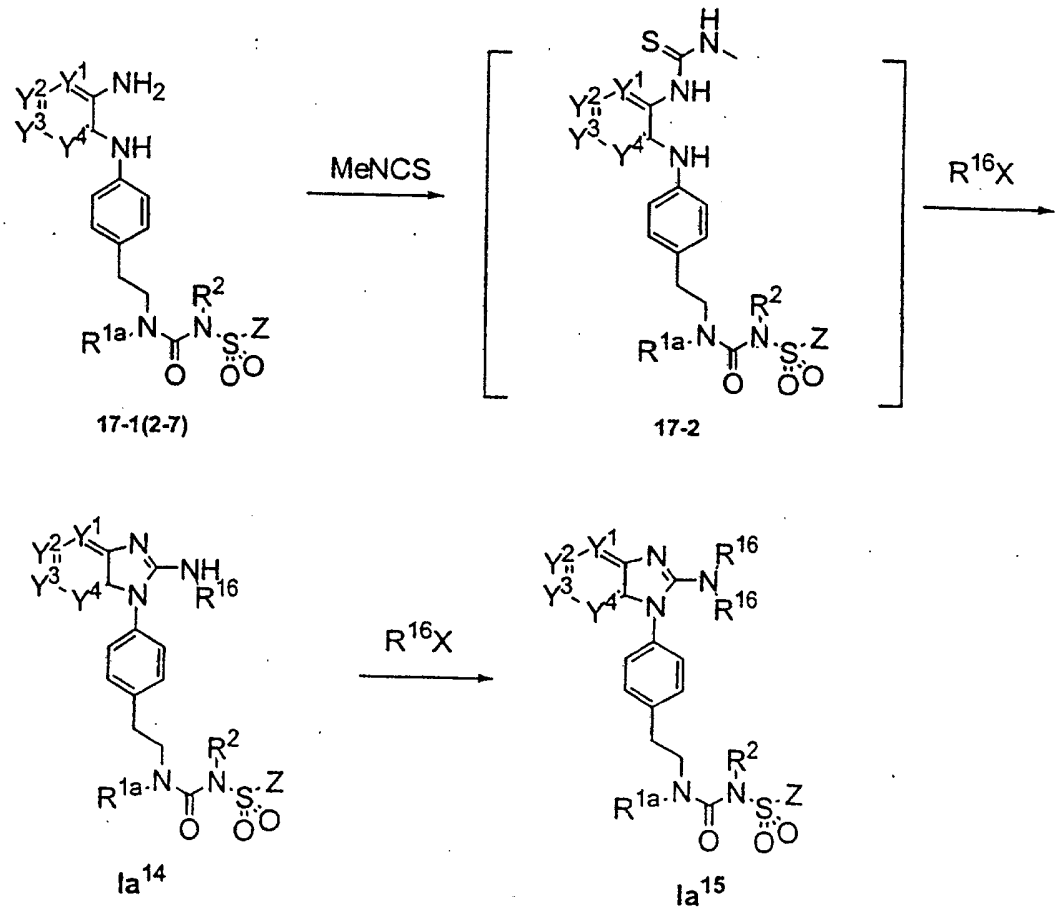
(b) alkylaci sloučeniny obecného vzorce Ia^{14} za vzniku sloučeniny obecného vzorce Ia^{15}.

Jednotlivé reakční stupně jsou podrobněji popsány dále.

(a) Sloučeninu vzorce 17-1 je možno podrobit reakci s isothiokyanátovou sloučeninou a následné desulfurizaci za známých podmínek, čímž se získá sloučenina obecného vzorce Ia^{14} (např. Y. Abe, H. Kayakiri, S. Satoh et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 4062). První reakci je například možno provádět v rozpouštědle inertním vůči reakci, jako tetrahydrofuranu, acetonitrilu nebo alkoholu (například ethanolu), přibližně při teplotě místnosti až asi 100°C po dobu asi 30 minut až asi 48 hodin. Cyklizaci lze provádět za přítomnosti alkylhalogenidu přibližně při 0°C až teplotě zpětného toku po dobu asi 30 minut až 48 hodin.

(b) Sloučeninu obecného vzorce Ia^{14} je možno nechat reagovat s vhodným alkylhalogenidem za přítomnosti báze, jako lithiumdiisopropylamidu (LDA), hydridu sodného (NaH) nebo terc-butoxidu draselného, v rozpouštědle inertním vůči reakci, jako hexamethylfosfortriamidu (HMPT), tetrahydrofuranu nebo dimethylformamidu při asi 0°C až asi 100°C po dobu 5 minut až asi 48 hodin.

Schema 17



V reakčním schematu 18 je znázorněn způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 představuje skupinu $R^{18}S$ (R^{18} představuje C_{1-8} alkylskupinu), A představuje fenylskupinu, B představuje ethylen a W představuje kyslík nebo skupinu R^{1a}-N (R^{1a} představuje vodík nebo C_{1-4} alkylskupinu) (tyto sloučeniny jsou dále uváděny jako sloučeniny obecného vzorce Ia^{17}).

Sloučeniny obecného vzorce Ia^{17} lze připravovat způsobem, který zahrnuje

(a) vytvoření 2-aminobenzimidazolového nebo 2-aminoimidazopyridinového kruhu ve sloučenině vzorce 18-1 za vzniku sloučeniny obecného vzorce Ia^{16} a

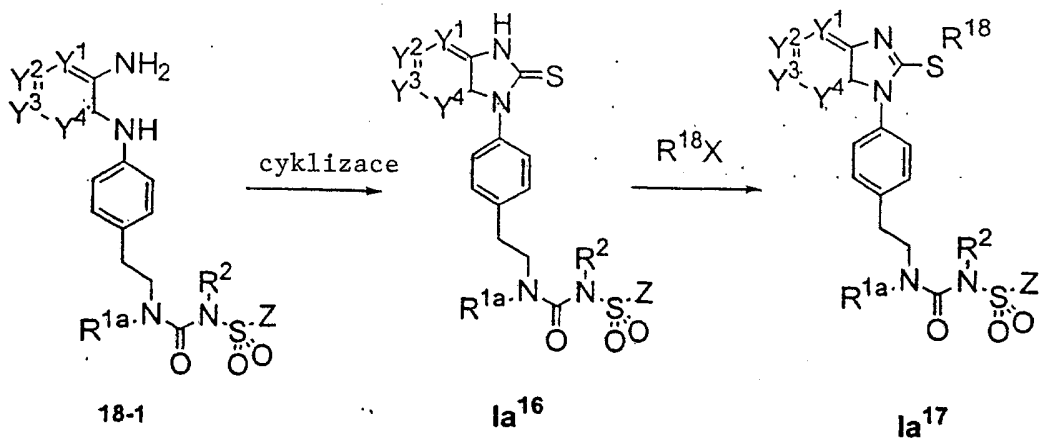
(b) alkylaci sloučeniny obecného vzorce Ia^{16} za vzniku sloučeniny obecného vzorce Ia^{17}.

Jednotlivé reakční stupně jsou podrobněji popsány dále.

(a) Sloučeninu vzorce 18-1 je možno podrobit reakci s thiokarbonylovým činidlem, jako 1,1-thiokarbonylimidazolem nebo di(2-pyridyl)thionokarbonátem, za vzniku sloučeniny obecného vzorce Ia^{16} (např. Y. Abe, H. Kayakiri, S. Satoh et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 4062). Reakci je například možno provádět v rozpouštědle inertním vůči reakci, jako tetrahydrofuranu, acetonitrilu, dichlormethanu nebo alkoholu (například ethanolu) přibližně při teplotě místnosti až asi 100°C po dobu asi 30 minut až 48 hodin. Cyklizaci je možno provádět za přítomnosti alkylhalogenidu při teplotě od asi 0°C do teploty zpětného toku po dobu asi 30 minut až 48 hodin.

(b) Sloučeninu vzorce Ia^{16} je možno nechat reagovat s vhodným alkylhalogenidem za přítomnosti báze, jako uhličitanu draselného, lithiumdiisopropylamidu (LDA), hydridu sodného (NaH) nebo terc-butoxidu draselného, v rozpouštědle inertním vůči reakci, hexamethylfosfortriamidu (HMPT), tetrahydrofuranu nebo dimethylformamidu, při asi 0°C až asi 100°C po dobu asi 5 minut až asi 48 hodin.

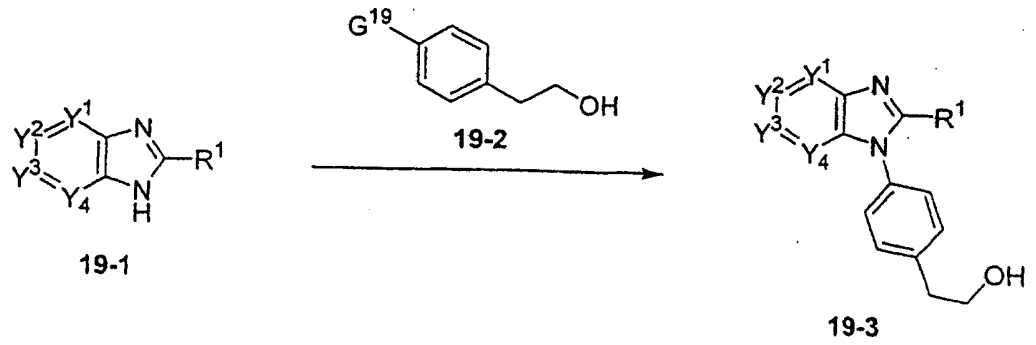
Schema 18



19.02.04

Jak je znázorněno ve schematu 19, je sloučeniny vzorce 19-3 (1-5) také možno připravovat tak, že se sloučenina vzorce 19-1 nechá reagovat se substituovanou benzenovou sloučeninou vzorce 19-2 za vzniku 1-fenylbenzimidazolové sloučeniny vzorce 19-3. Sloučeniny vzorce 19-1 je možno syntetizovat jakýmkoliv známým způsobem. Skupina G^{19} ve sloučeninách vzorce 19-2 je zvolena ze souboru vhodných vytěsnitelných skupin, jako je například trifluormethansulfonyloxyskupina, methansulfonyloxyskupina, p-toluensulfonyloxyskupina nebo skupina boronové kyseliny.

S c h e m a 1 9



G^{19} představuje odstupující skupinu, jako halogen, OTs, OMs, OTf, $B(OH)_2$; přednostně F, Br, I nebo $B(OH)_2$

Kopulační reakci je možno provádět za přítomnosti báze v rozpouštědle inertním vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních bází lze uvést hydroxidy, alkoxidy, uhličitany a hydridy alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný, methoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid draselný, uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydrid sodný nebo hydrid draselný, nebo aminy, jako triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, 2,6-lutidin, pyridin nebo dimethylaminopyridin. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést

benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, pyridin, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrahydrofuran, acetonitril, dimethylformamid (DMF), 1,4-dioxan, dimethylsulfoxid (DMSO), 1,3-dimethyl-2-imidazolidinon, 1-methyl-2-pyrrolidinon nebo jejich směsi. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100 do 250°C, přednostně v rozmezí od 0 do 150°C, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až několika týdnů, přednostně 20 minut až 1 týdne, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší. Sloučeninu vzorce 19-1 je účelně možno nechat reagovat se sloučeninou vzorce 19-2 za přítomnosti vhodného katalyzátoru za vzniku sloučeniny vzorce 19-3 jakýmkoliv syntetickým postupem, který lze použít u strukturně příbuzných sloučenin a který je odborníkům v tomto oboru znám (např., Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S; Adams, J; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Combs, A., Tetrahedron Lett., 1998, 39, 2941-2944., Kiyomori, A.; Marcoux, J.; Buchwald, S. L., Tetrahedron Lett., 1999, 40, 2657-2660., Lam, P. Y. S.; Deudon, S.; Averill, K. M.; Li, R.; He, M. Y.; DeShong, P.; Clark, C. G., J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 7600-7601., Collman, J. P.; Zhong, M., Org. Lett., 2000, 2, 1233-1236.). Jako neomezující příklady katalyzátorů, kterým se při této reakci dává přednost, lze uvést tetrakis(trifenylfosfin)-palladium, chlorid bis(trifenylfosfin)palladnatý, měď, octan měďný, bromid měďný, chlorid měďný, jodid měďný, oxid měďný, trifluormethansulfonát měďný, octan měďnatý, bromid měďnatý, chlorid měďnatý, jodid měďnatý, oxid měďnatý nebo trifluormethansulfonát měďnatý.

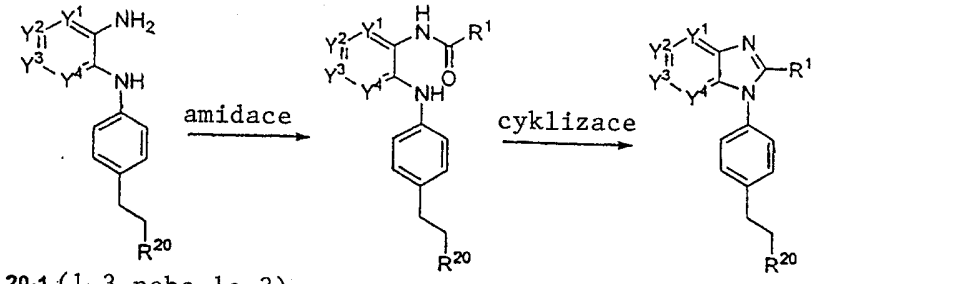
Jak je znázorněno ve schematu 20, je sloučeniny vzorce 1-5 nebo 1e-4 také možno připravovat způsobem, který zahrnuje

(a) acylaci sloučeniny vzorce 20-1;

19.02.04

(b) vytvoření benzimidazolového nebo imidazopyridinového kruhu cyklizací sloučeniny vzorde 20-2 za vzniku sloučeniny vzorce 20-3.

Schema 20



20-1 (1-3 nebo 1e-3) **20-2** **20-3** (1-5 nebo 1e-4)

R^{20} = OH, $OC(O)R^1$ nebo NP

Jednotlivé reakční stupně jsou podrobněji popsány dále.

(a) Sloučenina vzorce 20-1 (1-3 nebo 1e-3) se nechá reagovat s vhodným acylačním činidlem za vzniku sloučeniny vzorce 20-2 v rozpouštědle inertním vůči reakci za přítomnosti nebo za nepřítomnosti kopulačního činidla a/nebo přídavné látky. Jako neomezující příklady vhodných acylačních činidel lze uvést karboxylové kyseliny, aminokarboxylové kyseliny, anhydridy kyselin (například acetanhydrid, anhydrid kyseliny isomáselné, anhydrid kyseliny benzoové, anhydrid kyseliny isonikotinové apod.), formamidiny (například formamidin-alkyláty, jako formamidinacetát), alkylkarbonylhalogenidy (například cykloalkylkarbonylhalogenidy, bicyklické, hetero-cyklické nebo bicyklické heterocyklické karbonylhalogenidy, spirokarbocyklické nebo spiroheterocyklické karbonylhalogeni-dy), aryl- nebo arylalkylkarbonylhalogenidy (například fenylacetylhalogenidy), heteroarylkarboxylové kyseliny (napří-klad sloučeniny piperidinkarboxylových kyselin), trialkyl-

19.02.04

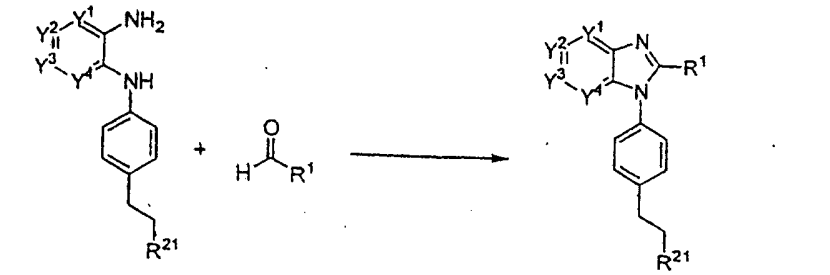
orthoformiáty (například triethylorthoformiát) apod. Jako neomezující příklady vhodných rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést benzen, toluen, xylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrahydrofuran (THF), dimethylformamid (DMF), 1,4-dioxan, dimethylsulfoxid (DMSO) nebo jejich směsi. Vhodnými kopulačními činidly jsou činidla, kterých se typicky používá při syntéze peptidů. Jako neomezující příklady takových činidel lze uvést dicyklohexylkarbodiimid (DCC), diisopropylkarbodiimid (DIPC), 1-ethyl-3--(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid (WSC), benzotriazol-1--yloxytris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorfosfát (BOP), difenylfosforylazid (DPPA), N-[(1H-1,2,3-benzotriazol-1--yloxy)(dimethylamino)methyliden]-N-methylmethanaminiumhexafluorfosfát (HBTU), tetramethylfluorformamidiniumhexafluorfosfát (TFFH), brom[tri(1-pyrrolidinyl)]fosfoniumhexafluorfosfát (PyBroP), chlorid bis(2-oxo-1,3-oxazolidin-3--yl)fosfinové kyseliny (BOP-Cl), (1H-1,2,3-benzotriazol-1--yloxy)[tri(1-pyrrolidinyl)]fosfoniumhexafluorfosfát (PyBOP) apod. Jako neomezující příklady vhodných přídavných látek je možno uvést 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ol (HOBt), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-ol (HOAt), N,N-dimethyl-4-pyridinamin (DMAP) apod. Reakci lze provádět při teplotě v rozmezí od -100°C do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až několika dní, přednostně 30 minut až 48 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

(b) Výslednou amidovou sloučeninu vzorce 20-2 je také možno cyklizovat za vzniku benzimidazolového nebo imidazopyridinového kruhu za přítomnosti báze (Bashir, M.; Kingston, D. G. I.; Carman, R. J.; Van Tassell, R. L.; Wilkins, T. D., Heterocycles, 1987, 26, 2877-2886.). Jako neomezující příklady přednostních bází lze uvést hydroxidy, alkoxidy nebo uhličitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako

hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid lithný, methoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid draselný, uhličitan sodný, nebo uhličitan draselný, v rozpouštědle inertním vůči reakci. Jako neomezující příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést vodu, methanol, ethanol, tetrahydrofuran (THF), benzen, toluen, xylen, dichlormethan, ethylenglykol nebo jejich směsi. Reakční teploty obvykle leží v rozmezí od -100 do 250°C, přednostně v rozmezí od 0 do 70°C, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 hodiny až 5 dní, přednostně 3 hodin až 2 dní, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

Meziprodukt vzorce 21-2 (1-4 nebo 1e-4) je také možno připravovat způsobem znázorněným ve schematu 21.

S c h e m a 2 1



21-1
(1-3 nebo 1e-3)

21-2
(1-4 nebo 1e-4)

R^{21} = OH nebo NP

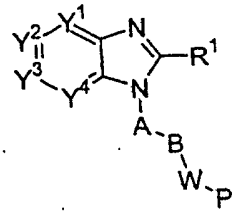
P = chránicí skupina, jako Bn, Z, Boc; přednostně Boc

Sloučeninu vzorce 21-1 je možno nechat reagovat s vhodným aldehydem v rozpouštědle inertním vůči reakci za přítomnosti nebo za nepřítomnosti kyseliny, čímž se získá intermediární Shiffova báze. Shiffovu bázi je následně možno oxidačně cyklizovat za vzniku benzimidazolového nebo imidazopyridinového kruhu, přičemž se používá jodu, síry, octanu měďnatého, oxidu

19.02.04

rtuťnatého, chloranilu, aktivního oxidu manganičitého, octanu olovičitého, peroxidu niklu, manganistanu barnatého apod. Jako neomezující příklady vhodných rozpouštědel inertních vůči reakci je možno uvést methanol, ethanol, vodu, benzen, toluen, xylen, mesitylen, o-dichlorbenzen, nitrobenzen, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrahydrofuran (THF), dimethoxyethan (DME), 1,4-dioxan, dimethylsulfoxid (DMSO) nebo jejich směsi. Reakci lze provádět při teplotě v rozmezí od -100 do 250°C, přednostně v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku, ale v případě nutnosti je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakce se obvykle provádí po dobu 1 minuty až několika dní, přednostně 30 minut až 48 hodin, ale v případě nutnosti ji lze provádět po dobu kratší nebo delší.

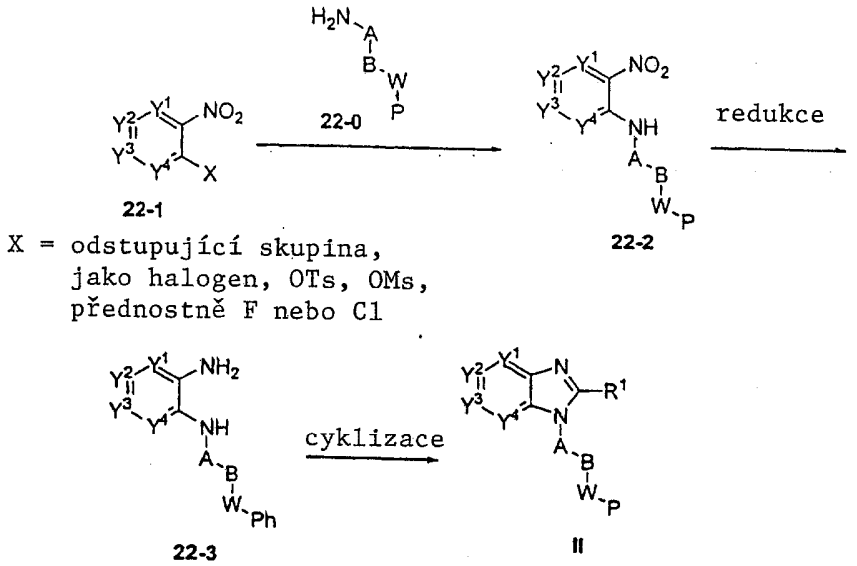
Také imidazolové sloučeniny s anelovanou aryl- nebo heteroarylskupinou obecného vzorce II podle tohoto vynálezu je možno připravovat různými syntetickými způsoby, které jsou odborníkům v tomto oboru známy.



(II)

V reakčním schematu 22 je znázorněn způsob výroby sloučenin obecného vzorce II.

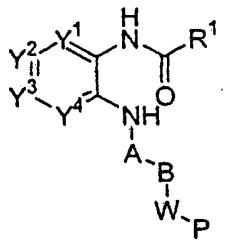
Schema 22



X = odstupující skupina, jako halogen, OTs, OMs; přednostně F nebo Cl

Sloučeniny obecného vzorce II je možno připravovat ze sloučenin vzorce 22-1 (1-1) podobnými způsoby, jaké jsou znázorněny ve schematu 1.

Také imidazolové sloučeniny s anelovanou aryl- nebo heteroarylskupinou obecného vzorce III podle tohoto vynálezu je možno připravovat různými syntetickými způsoby, které jsou odborníkům v tomto oboru známy.

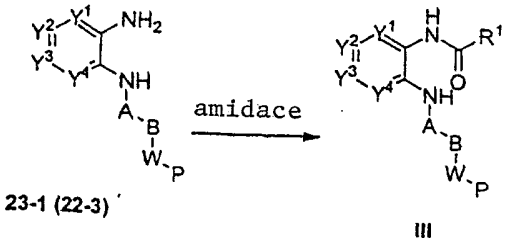


(III)

19.02.04

V reakčním schematu 23 je znázorněn způsob výroby sloučenin obecného vzorce III.

S c h e m a 2 3



23-1 (22-3)

III

Sloučeniny obecného vzorce III je možno připravovat ze sloučenin vzorce 23-1 (22-3) podobnými způsoby, jaké jsou znázorněny ve schematu 20.

Kromě toho je benzimidazolový zbytek sloučenin obecného vzorce I, které lze použít, možno vytvářet známými způsoby, jako způsoby popsanými například v (1) Grimmett, M. R., Imidazoles and Their Benzo Derivatives: (iii) Synthesis and Applications, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Kevin T. Potts, ed.; Pergamon Press Ltd.: Oxford, UK, 1984; sv. 5, str. 457-498; (2) Grimmett, M. R., Imidazoles, Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Ichiro Shinkai, ed.; Elsevier Science Ltd.: Oxford, UK, 1996; sv. 3, str. 77-220.

Imidazopyridinový zbytek sloučenin obecného vzorce I, které je možno použít, lze připravovat známými způsoby, jako způsoby, které jsou například popsány v Townsend L. B; Wise D. S., Bicyklo 5-6 Systems: Three Heteroatoms 2:1, In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Christopher A. Ramsden, ed.; Elsevier Science Ltd.: Oxford, UK, 1996; sv. 7, str. 283-349.

Výchozí látky vzorce 1-1, 1-8, 1-9, 1a-2, 1d-3, 1d-4, 1d-5, 1d-6, 1f-0, 2-2, 5-4, 15-1, 15-3, 22-0 a další reaktanty

jsou známé, dostupné na trhu nebo je lze připravovat o sobě známými způsoby.

Do rozsahu vynálezu také spadají sloučeniny značené isotopy, které jsou identické se sloučeninami obecného vzorce I až na to, že v nich je jeden atom nebo více atomů nahrazeno atomem s atomovou hmotností nebo hmotnostním číslem odlišným od atomové hmotnosti nebo hmotnostního čísla s jakým se obvykle nacházejí v přírodě. Jako příklady isotopů, které je možno začlenit do nových meziproduktů podle tohoto vynálezu je možno uvést isotopy vodíku, uhlíku, dusíku, kyslíku, fosforu, fluoru a chloru, jako je ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F a ^{36}Cl. Sloučeniny podle vynálezu, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin nebo proléčiv, které obsahují výše uvedené isotopy a/nebo jiné isotopy jiných atomů rovněž spadají do rozsahu tohoto vynálezu. Určité isotopově značené sloučeniny podle vynálezu, například sloučeniny značené radioaktivními isotopy, jako ^{3}H nebo ^{14}C, jsou užitečné při zkouškách distribuce léčiva a/nebo substrátu v tkáních. Zvláštní přednost se dává tritiovaným isotopům, tj. ^{3}H, a ^{14}C isotopům, jelikož je lze snadno připravovat a detekovat. Nahrazením těžšími isotopy, jako deuteriem, tj. ^{2}H, je možno dosáhnout určitých terapeutických výhod vyplývajících z vyšší metabolické stability, například prodloužení poločasu in vivo nebo snížení potřebných dávek, čemuž se za určitých okolností dává přednost. Isotopově značené sloučeniny obecného vzorce I podle tohoto vynálezu a jejich proléčiva lze obvykle připravovat prováděním způsobů znázorněných ve schematech a/nebo popsaných v příkladech provedení nebo přípravných postupech, při nichž se reakční činidlo neznačené isotopem nahradí snadno dostupným činidlem značeným isotopem.

Do rozsahu vynálezu také spadají solné formy sloučenin obecného vzorce I.

Některé sloučeniny podle vynálezu jsou schopny tvořit soli s farmaceuticky vhodnými netoxickými kationty. Soli sloučenin obecného vzorce I s farmaceuticky vhodnými netoxickými kationty je možno připravovat obvyklými způsoby, například tak, že se sloučenina obecného vzorce I uvede do styku se stechiometrickým množstvím vhodného hydroxidu nebo alkoxidu alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin (sodíku, draslíku, vápníku nebo hořčíku) ve vodě nebo vhodném organickém rozpouštědle, jako ethanolu, isopropylalkoholu, jejich směsi apod.

Farmaceuticky vhodné adiční soli kyselých sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I s bázemi se připravují za použití bází, které tvoří netoxické adiční soli, tj. soli obsahující farmaceuticky vhodné kationty. Jako příklady takových bází je možno uvést adenin, arginin, cytosin, lysin, benethamin (tj. N-benzyl-2-fenyletylamin), benzathin (tj. N,N-dibenzylethylendiamin), cholin, diolamin (tj. diethanolamin), ethylendiamin, glukosamin, glycin, guanidin, guanin, meglumin (tj. N-methylglukamin), nikotinamid, olamin (tj. ethanolamin), ornithin, prokain, prolin, pyridoxin, serin, tyrosin, valin a tromethamin (tj. tris- nebo tris(hydroxymethyl)aminomethan). Takové adiční soli s bázemi lze připravovat za použití obvyklých způsobů.

Některé sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou bázické, a mohou tvořit řadu různých solí s různými anorganickými a organickými kyselinami.

Při přípravě farmaceuticky vhodných adičních solí bázických sloučenin podle tohoto vynálezu obecného vzorce I s kyselinami se používá kyselin, které tvoři netoxické adiční soli, tj. soli obsahující farmaceuticky vhodné anionty. Jako příklady takových solí lze uvést chloridy, bromidy, jodidy, nitráty, sulfáty nebo hydrogensulfáty, fosfáty nebo hydrogenfosfáty,

19.02.04

acetáty, laktáty, citráty nebo hydrogencitráty, tartráty nebo hydrogentartráty, cukcináty, maláty, fumaráty, glukonáty, sacharáty, benzoáty, methansulfonáty, ethansulfonáty, benzensulfonáty, p-toluensulfonáty, adipáty, aspartáty, kamsyláty (tj. 1,2-ethandisulfonáty), estoláty (tj. laurylsulfáty), gluceptáty (tj. glukoheptonáty), glukonáty, 3-hydroxy-2--naftoáty, xionofoáty (tj. 1-hydroxy-2-naftoáty), isethionáty (tj. 2-hydroxyethansulfonáty), mukáty (tj. galaktaráty), 2--nafsyláty (tj. naftalensulphonáty), stearáty, choláty, glukuronáty, glutamáty, hippuráty, laktobionáty, lysináty, maleáty, mandeláty, napadisyláty, nikotináty, polygalakturonáty, salicyláty, sulfosalicyláty, tannáty, tryptofanáty, boráty, karbonáty, oleáty, ftaláty a pamoáty (tj. 1,1'--methylen-bis-(2-hydroxy-3-naftoáty). Takové adiční soli s kyselinami je možno připravovat obvyklými způsoby.

Do rozsahu vynálezu také spadají bioprekursory (také označované jako proléčiva) sloučenin obecného vzorce I. Bioprekursorem sloučeniny obecného vzorce I je chemický derivát, který v biologických systémech, po podání savci, například člověku, a absorpci v jeho organismu, snadno přechází zpět na rodičovskou sloučeninu obecného vzorce I. Například je možno připravit bioprekursor sloučeniny obecného vzorce I, kde jeden nebo oba ze zbytků L a W obsahují hydroxyskupinu, esterifikací hydroxyskupiny. V případě, že pouze jeden ze zbytků L a W obsahuje hydroxyskupinu, je možno připravovat pouze monoestery. Pokud oba ze zbytků L a W obsahují hydroxyskupinu, je možno připravovat monoestery a diestery (se stejnými nebo odlišnými esterovými skupinami). Jako typické estery je možno uvést jednoduché alkanoátové estery, jako acetáty, propionáty, butyráty atd. Kromě toho, když L nebo W obsahují hydroxyskupinu, je bioprekursory možno připravovat tak, že se hydroxyskupina převede na acyloxylový derivát (například pivaloyloxymethylový derivát) reakcí s acyloxymethylhalogenidem (například pivaloyloxymethylchloridem).

19.02.04

V případě, že sloučeniny obecného vzorce I podle tohoto vynálezu mohou tvořit solváty, jako hydráty, takové solváty spadají do rozsahu tohoto vynálezu.

O sloučeninách obecného vzorce I lze předpokládat, že budou účinnější, pokud budou podávány spolu s NSAID selektivními vůči COX-2.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice pro léčení zánětu, rheumatoidní arthritis, bolesti, běžného nachlazení, osteoarthritis, neuropathické bolesti, mozkového nádoru, diuresy apod., jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje terapeuticky účinné množství imidazolové sloučeniny s anelovanou aryl- nebo heteroarylskupinou obecného vzorce I a NSAID selektivní vzhledem COX-2 nebo jejich farmaceuticky vhodnou sůl spolu s farmaceuticky vhodným nosičem.

Sloučenin podle vynálezu lze s výhodou používat v kombinaci s jednou nebo více jinými terapeutickými přísadami, které jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z NSAID selektivních vůči COX-2, NSAID selektivních vůči COX-1 a neselektivních NSAID, opioidů, antikonvulsiv, antidepresiv, lokálních anestetik, antirheumatik modifikujících chorobu a steroidů.

Kombinaci s NSAID selektivními vůči COX-2 se dává zvláštní přednost při profylaxi a léčení bolesti a arhtritis. Jako příklady NSAID selektivních vůči COX-2 lze uvést nimesulid, celekoxib, rofekoxib a valdekoxib.

Zjistilo se, že sloučeniny obecného vzorce I vykazují aktivitu jako antagonisty receptoru prostaglandinu E_2, přednostně antagonisty receptoru EP_4. Tyto sloučeniny jsou přednostně účinné jako analgetika, protizánětlivá činidla, diuretika apod. u savců, zejména lidí, kteří taková činidla potřebují. Afinitu, antagonistickou aktivitu a analgetickou účinnost je možno prokázat následujícími zkouškami.

Způsoby hodnocení biologické aktivity

Zkoušky in vitro

Vazebná zkouška za použití buněčných membrán s potkanními receptory EP

Stabilní exprese potkanních receptorů EP1, 2, 3 a 4 v linii buněk ledvin lidského embrya (HEK293)

Polymerasou katalyzovanou řetězovou reakcí (PCR) se z cDNA knihoven potkanního srdce a ledvin (Clontech) získají cDNA klony potkanních receptorů EP 1, 2, 3 a 4. Buňky ledvin lidského embrya (HEK 293) se stabilně transfekují expresními vektory pro potkanní receptory EP1, 2, 3 a 4 způsobem popsaným v článku Journal of Biological Chemistry, sv. 271, č. 39, str. 23642 až 23645.

Příprava membránových frakcí

EP1, 2, 3 a 4 transfektanty se pěstují v Dulbeccem modifikovaném Eaglově médiu obsahujícím telecí fetální sérum, 10 %; penicilin, 100 U/ml; streptomycin, 100 μg/ml a G418, 600 μg/ml (selekční médium) při 37°C ve vzhlčené atmosféře 5% oxidu uhličitého ve vzduchu. Membrány se připraví tak, že se buňky sklidí za použití solného roztoku pufrovaného fosforečnanem (PBS) a 5 minut centrifugují při 400 x g. Peleta se suspenduje v chladném (4°C) PBS obsahujícím Pefabloc (4-(2--aminoethyl)benzensulfonylfluorid, AEBSF), 1mM; Fosforamidon, 10μM, Pepstatin A, 1μM; Elastatinal, 10μM; a Antipain, 100 μM. Buňky se lysují dvacetisekundovou sonikací za použití ultrazvukového rozbíječe buněk. Buněčné směsi se poté centrifugují 30 minut při 45 000 x g. Peleta se resuspenduje ve zkouškovém pufru (2-morfolinoethansulfonová kyselina (MES)-KOH, 10mM; ethylendiamintetraoctová kyselina (EDTA), 1mM, chlorid hořečnatý, 10mM; pH 6,0). Koncentrace proteinu se stanoví

19.02.04

Bradfordovým způsobem (Bio-Rad). Membránový přípravek se až do provedení vazebné zkoušky uchovává v mrazicím boxu při -80°C.

Vazebná zkouška

Zkouška vazby [^{3}H]-PGE_2 k membráně se provádí v reakční směsi obsahující MES/KOH (pH 6,0), 10mM; chlorid hořečnatý, 10mM; EDTA, 1mM; [^{3}H]-PGE_2 (Amersham TRK431, 164Ci/mmol), 1nM; protein z membránové frakce (transfektant potkanní EP1, 2, 3 a 4/HEK293), 2 až 10 μg) a zkoušenou sloučeninu (v celkovém objemu 0,1 ml v 96jamkových polypropylenových destičkách). Inkubace se provádí 60 minut při teplotě místnosti a poté se rychlou filtrací přes filtry ze skleněných vláken (Printed Filtermat B, 1205-404, skleněná vlákna, dvojitá tloušťka, velikost 102x258 mm, Wallac Inc., předem napuštěné 0,2% polyethylen-iminem) oddělí navázaný a volný radioligand. Filtry se promyjí zkouškovým pufrem a kapalinovou scintilací (1205 Betaplate®) se stanoví zbytkový [^{3}H]-PGE_2 navázaný k filtru. Specifická vazebnost je definována jako rozdíl mezi celkovou vazebností a nespecifickou vazebností, která se stanoví za přítomnosti 10μM PGE_2.

Zkouška s cAMP na transfektantech potkanního EP_4

Buňky HEK293 exprimující potkanní receptory EP_4 (buňky rEP_4) se uchovávají v DMEM obsahujícím FCS, 10%; a geneticin, 600 μg/ml. Buňky rEP_4 se sklidí tak, že se odsaje médium a buňky se v 72cm^2 nádobě promyjí 10 ml fosforečnanem pufrovaném solném roztoku (PBS) a k buňkám se přidá dalších 10 ml PBS. Poté se buňky 20 minut inkubují při teplotě místnosti, sklidí odpipetováním a centrifugují 4 minuty při 300 x g. Buňky se resuspendují v DMEM bez neutrální červeně při denzitě 5 x 10^5 buněk/ml, v PCR zkumavkách smísí (70 μl) s 70 μl DMEM (bez neutrální červeně) obsahujícím IBMX (inhibitor PDE), 2mM; PGE_2, 1nM a zkoušenými sloučeninami a inkubují 10 minut při 37°C. Reakce se zastaví 10minutovým zahřátím na 100°C za použití

tepelného cyklovače. Koncentrace cAMP v reakčních směsích se stanoví za použití kitu SPA cAMP (Amersham) podle pokynů výrobce.

Viz Eur. J. Pharmacol. 340 (1997), 227 až 241

Zkoušky in vivo

Hyperalgesie na mechanický podnět u potkanů indukovaná karagenanem

Samci potkana SD o stáří 4 týdnů (Japan SLC) se nechají přes noc o hladu. Hyperalgesie se indukuje intraplantární injekcí λ-karagenanu (0,1 ml 1 % (hmotn./objem) suspenze v solném roztoku, Zushikagaku). Zkoušené sloučeniny (1 ml 0,1% methylcelulosového roztoku/100 g tělesné hmotnosti) se podají perorálně 5,5 hodiny po injekci karagenanu. Práh mechanicky vyvolané bolesti se měří analgesiometrem (Ugo Basile) 4, 5, 6,5 a 7,5 hodiny po injekci karagenanu a vypočítá se jeho změna.

Viz Randall L. O. & Selitto I. J., Arch. Int. Pharmacodyn. 111, 409-419, 1957

Termální hyperalgesie u potkanů indukovaná prostaglandinem E_2 (PGE_2)

Samci potkana SD o stáří 4 týdnů (Japan SLC) se přes noc ponechají o hladu. Hyperalgesie se indukuje intraplantární injekcí 100 ng PGE_2 v 5% DMSO v solném roztoku (100 µl) do pravé zadní tlapky potkanů. Zvířatům se 15 nebo 5 minut před injekcí PGE_2 perorálně nebo intravenosně podá buď vehikulum (p.o. 0,1% methylcelulosa, i.v. 10% DMSO v solném roztoku) nebo zkoušená sloučenina. Potkani se umístí do plastových klecí zařízení pro plantární zkoušku (Ugo Basile) a na pravou zadní tlapku potkanů se zamíří mobilní zdroj sálavého tepla. 15 minut po injekci PGE_2 se změří latence (v sekundách)

odtažení tlapky na tepelný podnět a vypočítá se změna prahu odtažení.

Viz Hargreaves K. et al., Pain 32, 77-88, 1988.

Většina sloučenin připravených podle příkladů provedení uvedených dále vykazuje vyšší afinitu k receptorům EP_4 než k receptorům EP1, 2 a 3.

Některé přednostní sloučeniny připravené podle dále uvedených příkladů provedení byly zkoušeny výše popsaným způsobem a vykázaly hodnoty ED_{50} nižší než 60 mg/kg.

Imidazolové sloučeniny s anelovanou aryl- nebo heteroarylskupinou je savcům možno podávat perorálně, parenterálně nebo topicky. Člověku je tyto sloučeniny obvykle možno podávat nejvýhodněji v dávkách v rozmezí od 0,1 mg do 3000 mg, přednostně od 1 mg do 500 mg, které lze podat jednorázově nebo během dne v podobě dílčích dávek. V závislosti na hmotnosti a stavu léčeného subjektu, stavu léčené choroby a konkrétně zvoleném způsobu podávání bude samozřejmě docházet k odchylkám od výše uvedeného dávkování. Při léčení bolesti spojené se zánětem se však například nejvýhodněji používá denních dávek v rozmezí od 0,01 mg do 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat samotné nebo v kombinaci s farmaceuticky vhodnými nosiči nebo ředidly některým z výše uvedených způsobů, přičemž se může podávat jedna nebo více dávek. Nová terapeutická činidla podle vynálezu se konkrétněji mohou podávat ve formě nejrůznějších dávkovacích forem, v nichž mohou být smísena s různými farmaceuticky vhodnými inertními nosiči a zpracována do podoby tablet, tobolek, pastilek, tvrdých bonbonů, prášků, sprejů, krémů, salves, čípků, želé, gelů, past, lotionů, mastí, vodných suspenzí, injekčních roztoků, elixírů, sirupů apod. Takové nosiče zahrnují pevná ředidla nebo plniva, sterilní vodná média a různá

19.02.04

netoxická organická rozpouštědla atd. Farmaceutické kompozice pro perorální podávání mohou kromě toho přídavně obsahovat sladidla a/nebo aromatizační přísady. Terapeuticky účinné sloučeniny podle vynálezu jsou v takových dávkovacích formách přítomny v koncentraci od asi 5 do asi 95 % hmotnostních.

Při perorálním podávání se může používat tablet obsahujících různé excipienty, jako je mikrokrystalická celulosa, citran sodný, uhličitan vápenatý, hydrogenfosforečnan draselný a glycin, spolu s různými rozvolňovadly, jako je škrob (přednostně kukuřičný, bramborový nebo tapiokový škrob), kyselina alginová a určité komplexní silikáty, spolu s granulačními pojivy, jako je polyvinylpyrrolidon, sacharosa, želatina a klovatina. Pro tabletovací účely mohou být přídavně přítomna lubrikační činidla, jako je stearan hořečnatý, natriumlaurylsulfát a mastek. Pevné kompozice podobného typu mohou být také přítomny jako náplně v želatinových tobolkách. V tomto případě obsahují použité prostředky přednostně také laktosu nebo vysokomolekulární polyethylenglykoly. Při výrobě vodných suspenzí a/nebo elixírů, které se hodí pro perorální podávání, se může účinná přísada mísit s různými sladidly nebo aromatizačními látkami, barvicími přísadami či barvivy a pokud je to zapotřebí emulgátory a/nebo suspenzními činidly a dále také takovými ředidly, jako je voda, ethanol, propylenglykol, glycerol a jejich různé kombinace.

Při parenterálním podávání se může použít roztoků sloučenin podle vynálezu buď v sezamovém nebo arašidovém oleji, nebo ve vodném propylenglykolu. Vodné roztoky by měly být, pokud je to nutné, účelně pufrovány (přednostně na pH vyšší než 8) a kapalné ředidlo by mělo být nejprve isotonizováno. Takové vodné roztoky se hodí pro intravenosní injekční podávání. Olejové roztoky se hodí pro intraartikulární, intramuskulární a subkutánní injekční podávání. Výroba všech

takových roztoků za sterilních podmínek se snadno provádí standardními farmaceutickými technologiemi, které jsou dobře známy odborníkům v tomto oboru.

Sloučeniny podle vynálezu je také možno podávat topicky při léčbě zánětlivých chorob kůže, a to se může přednostně provádět za použití krémů, želé, gelů, past, mastí apod., které se vyrábějí podle standardních farmaceutických technologií.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Všechny operace se provádějí při teplotě mítnosti nebo teplotě okolí, tj. při 18 až 25°C, pokud není uvedeno jinak. Rozpouštědlo se odpařuje v rotačním odpařováku za sníženého tlaku při teplotě lázně až 60°C. Průběh reakce se monitoruje chromatografií na tenké vrstvě (TLC). Uváděné reakční doby jsou pouze ilustrativními příklady. Teploty tání (t.t.) jsou nekorigovány (polymorfismus může vést k různým teplotám tání). Struktura a čistota všech izolovaných sloučenin byla ověřena alespoň jednou z následujících technik: TLC (desky pro TLC předem potažené silikagelem Merck F_{254}), hmotnostní spektrometrií, nukleární magnetickou resonancí (NMR), infračerveným absorpčním spektrem (IR) nebo mikroanalýzou. Výtěžky jsou uváděny pouze pro účely ilustrace. Mžiková chromatografie se provádí za použití silikagelu Merck 60 (38 μm až 63 μm, 230 až 400 mesch ASTM). Hmotnostní spektra s nízkým rozlišením (EI) byla získána na hmotnostním spektrometru Automass 120 (JEOL). Hmotnostní spektra s nízkým rozlišením (ESI) byla získána na hmotnostním spektrometru Quattro II (Micromass) nebo ZMD (Micromass). Spektra NMR byla stanovena při 270 MHz (spektro-

19.02.04

metr JEOL JNM-LA 270) nebo 300 MHz (spektrometr JEOL JNM-LA300) za použití deuterovaného chloroformu (99,8% D) nebo dimethylsulfoxidu (99,9% D) jako rozpouštědla (pokud není uvedeno jinak), vzhledem k tetramethylsilanu (TMS) jako vnitřnímu standardu v dílech na milion dílů (ppm). Používá se obvyklých zkratek s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, kvint = kvintet, m = multiplet, br. = široký atd. IR spektra byla naměřena na infračerveném spektrometru Shimazu (IR-470). Zkratka "t.t." = teplota tání, "t.v." = teplota varu, "ekv." = ekvivalent.

P ř í k l a d 1

2-Ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Stupeň 1. 4,6-Dimethyl-3-nitro-2(1H)-pyridinon

Směs ethylnitroacetátu (80,0 g, 601 mmol) v hydroxidu amonném (25% NH_3 ve vodě, 400 ml) se 3 dny míchá při teplotě místnosti. Vzniklý roztok se zkoncentruje vysušením vzduchem. Zbytek se rozpustí ve vodě (450 ml). K vodnému roztoku se přidá 2,4-pentandion (73,1 g, 730 mmol), pyridin (16,2 ml, 200 mmol) a kyselina octová (11,4 ml, 200 mmol). Výsledná směs se dalších 7 dní míchá. Vyloučená sraženina se shromáždí filtrací a vysuší za sníženého tlaku. Získá se 35,0 g (35 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě žluté pevné látky. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 12,44 (1H, br.s), 6,06 (1H, s), 2,19 (3H, s), 2,13 (3H, s).

Stupeň 2. 2-Chlor-4,6-dimethyl-3-nitropyridin

Směs 4,6-dimethyl-3-nitro-2(1H)-pyridinonu (ze stupně 1, 10,0 g, 29,7 mmol) ve fosforoxychloridu (35 ml, 187,3 mmol) se 3 hodiny míchá při 95°C, poté ochladí na 45°C. Nadbytek fosforoxychloridu se odstraní destilací za sníženého tlaku při 45°C. Zbytek se ochladí na teplotu místnosti a zředí dichlor-

methanem (75 ml). Výsledný roztok se ochladí na 0°C a přikape se k němu 2M kyselina chlorovodíková (50 ml). Organická vrstva se oddělí a promyje 2M kyselinou chlorovodíkovou (4 x 25 ml), 2M vodným hydroxidem sodným (2 x 50 ml) a vodným chloridem sodným (50 ml). Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se 10,0 g (90 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,07 (1H, s), 2,56 (3H, s), 2,35 (3H, s).

Stupeň 3. 2-{4-[(4,6-Dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]-fenyl}ethanol

Směs 2-chlor-4,6-dimethyl-3-nitropyridinu (ze stupně 2, 1,3 g, 7,0 mmol) a 4-aminofenylethylalkoholu (1,4 g, 10,2 mmol) se umístí do uzavřené zkumavky a 3 hodiny zahřívá na 150°C. Reakční směs se ochladí a přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 2 : 1 jako elučního činidla. Získá se 1,6 g (80 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě oranžové pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,55 (1H, br.s), 7,57 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,20 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,52 (1H, s), 3,84 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,85 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,54 (3H, s).

Stupeň 4. 2-{4-[(3-Amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]-fenyl}ethanol

K míchanému roztoku 2-{4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 3, 1,6 g, 5,6 mmol) v ethylacetátu (15 ml) se přidá 10% palladium na uhlíku (160 mg). Výsledná směs se 6 hodin míchá při teplotě místnosti pod atmosférou vodíku. Katalyzátor obsahující palladium se odfiltruje a promyje ethanolem (100 Ml). Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se 1,3 g (92 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle žluté pevné látky. ^{1}H-NMR

19.02.04

($CDCl_3$) δ 7,10 (4H, s), 6,61 (1H, s), 3,81 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,80 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,36 (3H, s), 2,19 (3H, s).

Stupeň 5. 2-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylpropionát

K míchané suspenzi 2-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 4, 1,3 g, 5,1 mmol) v toluenu (30 ml) se při 0°C přikape propionylchlorid (990 mg, 10,7 mmol). Reakční směs se 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a nalije do vody (50 ml). Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (100 ml). Organická vrstva se promyje 2M vodným hydroxidem sodným (50 ml) a vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a odstraní se z ní rozpouštědlo. Získá se 1,8 g (kvant.) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě hnědé pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,41 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,90 (1H, s), 4,37 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,04 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,82 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,65 (3H, s), 2,52 (3H, s), 2,35 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,27 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,14 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 6. 2-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl}ethanol

K roztoku 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 5, 1,75 g, 5,1 mmol) ve směsi methanolu a tetrahydrofuranu (1 : 1 objemově, 28 ml) se přidá 4M vodný hydroxid sodný (4,6 ml, 18,4 mmol). Výsledná směs se míchá při teplotě místnosti a po 3 hodinách zkoncentruje. Zbytek se rozpustí ve vodě (30 ml) a vodný roztok se extrahuje ethylacetátem (100 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (eluční gradient od 2 : 1 do 0 : 1) se získá 1,3 g (86 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle hnědé pevné

19.02.04

látky: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,40 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,91 (1H, s), 3,81-3,75 (2H, m), 3,47 (1H, br.s), 2,92 (2H, d, J=8,4 Hz), 2,81 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,66 (3H, s), 2,51 (3H, s), 1,27 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 7. 3-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin

K roztoku 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 6, 2,2 g, 7,4 mmol) v toluenu (40 ml) se přidá thionylchlorid (2,0 ml, 23,6 mmol). Vzniklá směs se 3 hodiny míchá při 80°C. Těkavé složky se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (eluční gradient od 2:1 do 1:1). Získá se 2,1 g (90%) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,41 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,90 (1H, s), 3,78 (2H, t, J=7,4 Hz), 3,15 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,83 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,71 (3H, s), 2,54 (3H, s), 1,28 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 8. 2-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin--3-yl)fenyl]ethylazid

K míchanému roztoku 3-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl--5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (ze stupně 7, 2,8 g, 9,0 mmol) a KI (1,5 g, 9,0 mmol) v dimethylformamidu (50 ml) se přidá azid sodný (1,2 g, 18,0 mmol). Reakční směs se přes noc míchá při 100°C a poté nalije do vody (100 ml). Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (100 ml). Organická vrstva se promyje vodou (50 ml) a vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem sodným a za sníženého tlaku se z ní odstraní rozpouštědlo. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (1:1). Získá se 2,35 g (85 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve

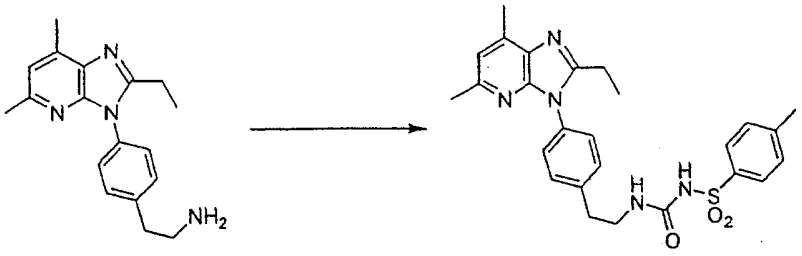
19.02.04

formě bílé pevné látky: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,41 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,90 (1H, s), 3,59 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,83 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,65 (3H, s), 2,52 (3H, s), 1,27 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 9. 2-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylamin

K roztoku 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 8, 2,35 g, 7,3 mmol) v methanolu (50 ml) se přidá 10% palladium na uhlíku (200 mg). Vzniklá směs se 4 hodiny míchá pod atmosférou vodíku a poté přefiltruje přes Celit. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi dichlormethanu, methanolu a triethylaminu (100:5:1) jako elučního činidla. Získá se 2,01 g (94 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,39 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,90 (1H, s), 3,05 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,88-2,78 (4H, m), 2,56 (3H, s), 2,51 (3H, s), 1,28 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 10. 2-Ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino}ethyl}fenyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin



K roztoku 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 9, 1,2 g, 4,0 mmol) v dichlormethanu (15 ml) se přidá p-toluensulfonylisokyanát (805 mg, 4,0 mmol). Výsledná směs se 3 hodiny míchá při teplotě

místnosti, načež se z ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu (20:1) jako elučního činidla. Získá se 1,10 g (56%) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,85 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,23 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,16 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,91 (1H, s), 6,12 (1H, br.s), 3,55-3,46 (2H, m), 2,85 (2H, t, J=6,3 Hz), 2,74-2,64 (5H, m), 2,42 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,21 (3H, t, J=7,6 Hz).

Příklad 2

Sodná sůl 2-ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridinu

K roztoku 2-ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methyl-fenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu (z příkladu 1, 5,0 g, 10,2 mmol) v methanolu (20 ml) se přidá 2M vodný hydroxid sodný (5,1 ml, 10,2 mmol). Vzniklá směs se míchá 5 minut při teplotě místnosti a zkoncentruje. Pevný zbytek se shromáždí filtrací a suší za sníženého tlaku při 50°C. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,60 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,31-7,39 (4H, m), 7,14 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,96 (1H, s), 3,15 (2H, br.s), 2,66-2,75 (4H, m), 2,53 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,28 (3H, s), 1,20 (3H, t, J=7,6 Hz).

Příklad 3

2-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

K roztoku 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 6 příkladu 1, 300 mg,

1,0 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se přidá p-toluensulfonyl-isokyanát (237 mg, 1,2 mmol). Vzniklá směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, načež se z ní odstraní rozpouštědlo. Pevný zbytek se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se 454 mg (92 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,93 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,22 (4H, s), 6,92 (1H, s), 4,87 (1H, br.s), 4,35 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,96 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,78 (2H, q, J=7,7 Hz), 2,66 (3H, s), 2,50 (3H, s), 1,24 (3H, t, J=7,7 Hz).

Příklad 4

2-Ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({methyl-[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

K míchanému roztoku 2-ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu (z příkladu 1, 200 mg, 0,41 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se za chlazení ledem během 10 minut přikape roztok lithiumdiisopropylamidu (LDA) (2,0N ve směsi heptanu, hexanu a ethylbenzenu, 0,8 ml, 1,6 mmol). Po dokončení přídavku se výsledná směs dalších 20 minut míchá při stejné teplotě a při 0°C se k ní přidá methyljodid (0,5 ml). Vzniklá směs se 15 hodin míchá při teplotě místnosti a poté nalije do fosforečnanového pufrovacího roztoku (100 ml). Získaná směs se extrahuje dichlormethanem (100 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu (10:1). Získá se 10 mg (5 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bezbarvého oleje: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,64 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,53-7,25 (7H, m), 6,89 (1H, s), 3,65-3,55 (2H, m), 3,14 (3H, s), 2,96 (2H, t, J=6,7 Hz), 2,82 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,66 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,40 (3H, s), 1,25 (3H, t, J=7,6 Hz).

Příklad 5

2-Ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[methyl({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Stupeň 1. N-{2-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl}ethyl}-N-methylamin

Směs 3-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu (ze stupně 7 příkladu 1, 627 mg, 9,0 mmol), roztok methylaminu (40% v methanolu, 6 ml) a voda (6 ml) se v uzavřené zkumavce přes noc zahřívají při 130°C. Reakční směs se rozdělí mezi dichlormethan (50 ml) a vodu (50 ml). Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje dichlormethanem (50 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem sodným a za sníženého tlaku se z nich odstraní rozpouštědlo. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu (5:1) jako elučního činidla. Získá se 523 mg (85 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,41 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,90 (1H, s), 4,73 (1H, br.s), 2,93 (4H, s), 2,82 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,65 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,49 (3H, s), 1,28 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 2. 2-Ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[methyl({[(4-methyl-fenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin

K roztoku N-{2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethyl}-N-methylaminu (ze stupně 1, 523 mg, 1,7 mmol) v dichlormethanu (10 ml) a triethylaminu (2 ml) se přidá p-toluensulfonylisokyanát (400 mg, 2,0 mmol). Vzniklá směs se 6 hodin míchá při teplotě místnosti a poté se z ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi dichlor-

19.02.04

methanu a methanolu (10:1) jako elučního činidla. Získá se 358 mg (42 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,93 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,14 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,92 (1H, s), 3,66-3,49 (2H, m), 3,51 (3H, s), 2,93-2,70 (4H, m), 2,65 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,38 (3H, s), 1,24 (3H, t, J=7,2 Hz).

P ř í k l a d 6

2-Ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]propyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Stupeň 1. 1-(4-Aminofenyl)-2-propanol

Směs 1-(4-nitrofenyl)-2-propanolu (Schadt, F. L.; et al. J. Am. Chem. Soc., 1978, 100, 228., 2,2 g, 12,3 mmol), železný prach (3,3 g, 59,1 mmol), chlorid amonný (370 mg, 6,9 mmol), ethanol (48 ml) a voda (24 ml) se 2 hodiny zahřívají ke zpětnému toku. Reakční směs se ochladí a přefiltruje přes vrstvu Celitu. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se zředí ethylacetátem (200 ml). Ethylacetátová směs se promyje vodou (2 x 100 ml). Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (1:1) jako elučního činidla se získá 1,45 g (78 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě žlutého oleje: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,00 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,64 (2H, d, J=8,8 Hz), 3,99-3,89 (1H, m), 3,60 (2H, br s), 2,72-2,52 (2H, m), 1,22 (3H, d, J=6,2 Hz).

Stupeň 2. 1-{4-[(4,6-Dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]-fenyl}-2-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 1-(4-aminofenyl)-2-propanolu (ze stupně 1) a 2-chlor-4,6-dimethyl-3-nitropyridinu (ze stupně 2

příkladu 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,59 (1H, br.s), 7,58 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,20 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,53 (1H, s), 4,13-4,01 (1H, m), 2,82-2,64 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,44 (3H, s), 1,25 (3H, d, J=6,2 Hz).

Stupeň 3. 1-{4-[(3-Amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]-fenyl}-2-propanol

Směs 1-{4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]-fenyl}-2-propanolu (ze stupně 2, 500 mg, 1,66 mmol), železného prachu (440 mg, 7,88 mmol), chloridu amonného (80 mg, 1,5 mmol) ve směsi ethanolu a vody (31:8 objemově, 39 ml) se 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí a přefiltruje přes vrstvu Celitu. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se zředí dichlormethanem (200 ml). Dichlormethanová směs se promyje vodou (2 x 100 ml). Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Po odstranění rozpouštědla se získá 450 mg (kvant.) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě hnědé pevné látky: TLC Rf 0,10 (hexan/ethylacetát=1:1).

Stupeň 4. 2-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]-1-methylethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 1-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]fenyl}-2-propanolu (ze stupně 3) a propionylchloridu. TLC Rf=0,30 (hexan/ethylacetát=1:1).

Stupeň 5. 1-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]-2-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]-1-methylpropionátu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,40 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,33 (2H,

d, J=8,0 Hz), 6,91 (1H, s), 4,16-4,07 (1H, m), 2,90-2,76 (4H, m), 2,66 (2H, s), 2,52 (3H, s), 1,32-1,22 (6H, m).

Stupeň 6. 3-[4-(2-Chlorpropyl)fenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 1-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]-2-propanolu (ze stupně 5). TLC Rf=0,50 (hexan/ethylacetát=1:1).

Stupeň 7. 2-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin--3-yl)fenyl]-1-methylethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 3-[4-(2-chlorpropyl)fenyl]-2--ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,40 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,91 (1H, s), 3,81-3,74 (1H, m), 2,95-2,79 (4H, m), 2,66 (3H, s), 2,52 (3H, s), 1,35 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,27 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 8. 1-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin--3-yl)fenyl]-2-propanamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl--3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]-1-methylethylazidu (ze stupně 7). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,40-7,31 (4H, m), 6,90 (1H, s), 3,31-3,20 (1H, m), 2,87-2,77 (3H, m), 2,66-2,58 (4H, m), 2,52 (3H, s), 1,28 (3H, t, J=8,3 Hz), 1,19 (3H, d, J=6,8 Hz).

Stupeň 9. 2-Ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]propyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 1-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl--3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]-2-propanaminu (ze stupně 8). Teplota tání 128°C; MS (ESI) m/z 506,19 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,74 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,30-7,19 (6H, m), 6,90 (1H, s), 4,08-4,02 (1H, m), 2,84-2,72 (4H, m), 2,65 (3H, s), 2,48 (3H, s), 2,32 (3H, s), 1,20-1,13 (6H, m).

Příklad 7

2-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-fenyl]-1-methylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 1-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]-2-propanolu (ze stupně 5 příkladu 6). Teplota tání: 108°C; MS (ESI) m/z 507,18 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,91 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,23 (4H, s), 6,91 (1H, s), 5,10-5,04 (1H, m), 2,95-2,76 (4H, m), 2,65 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,28-1,21 (6H, m).

Příklad 8

5,7-Dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-propyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Stupeň 1. 2-[4-(5,7-Dimethyl-2-propyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethylbutyrát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2--pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 4 příkladu 1) a butyrylchloridu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,42 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,92 (1H, s), 4,39 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,09 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,77, (2H, t, J=7,7 Hz), 2,66 (3H, s), 2,52 (3H, s), 2,32 (2H, t, J=7,7 Hz), 1,81-1,58 (4H, m), 1,00-0,86 (6H, m).

Stupeň 2. 2-[4-(5,7-Dimethyl-2-propyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(5,7-dimethyl-2-propyl--3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylbutyrátu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,43 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,0 Hz), 6,90 (1H, s), 4,00-3,89 (2H, m), 2,97 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,78 (2H, t, J=7,8 Hz), 2,65 (3H, s), 2,51 (3H, s), 1,80-1,64 (2H, m), 0,92 (3H, t, J=7,4 Hz).

Stupeň 3. 3-[4-(2-Chlorethyl)fenyl-5,7-dimethyl-2-propyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(5,7-dimethyl-2-propyl--3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 2). MS (EI) m/z 327 (M^+).

Stupeň 4. 2-[4-(5,7-Dimethyl-2-propyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 3-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-5,7-dimethyl-2-propyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (ze stupně 3). MS (EI) m/z 334 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,42 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,91 (1H, s), 3,60 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,77 (2H, t, J=7,8 Hz), 2,65 (3H, s), 2,52 (3H, s), 1,75-1,62 (2H, m), 0,90 (3H, t, J-7,4 Hz).

Stupeň 5. 2-[4-(5,7-Dimethyl-2-propyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(5,7-dimethyl-2-propyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,42 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,3

Hz), 6,88 (1H, s), 3,89 (2H, br.s), 3,18 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,75 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,64 (3H, s), 2,48 (3H, s), 1,78-1,63 (2H, m), 0,90 (3H, t, J=7,3 Hz).

Stupeň 6. 5,7-Dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-propyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(5,7-dimethyl-2-propyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,86 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,23 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,16 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,90 (1H, s), 6,10 (1H, br.s), 3,58-3,46 (2H, m), 2,87 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,71-2,59 (5H, m), 2,42 (3H, s), 2,40 (3H, s), 1,74-1,61 (2H, m), 0,89 (3H, t, J=7,0 Hz).

Příklad 9

2-Isopropyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Stupeň 1. 5-Brom-4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinol

K roztoku 5-brom-4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinylaminu (Heitsch, H.; et al. Bioorg. Med. Chem. 1997, 5, 673., 2,0 g, 8,1 mmol) ve směsi trifluoroctové kyseliny a vody (2:1 objemově, 30 ml) se po malých dávkách při teplotě místnosti přidá dusitan sodný (1,1 g, 16 mmol). Reakční směs se přes noc míchá. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší za sníženého tlaku. Získá se 2,2 g (kvant.) sloučeniny uvedené v nadpisu: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,53 (3H, s), 2,38 (3H, s).

Stupeň 2. 3-Brom-6-chlor-2,4-dimethyl-5-nitropyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 1 z 5-brom-4,6-dimethyl-3-nitro-2-

-pyridinolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,72 (3H, s), 2,41 (3H, s).

Stupeň 3. 2-{4-[(5-Brom-4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)-amino]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 3-brom-6-chlor-2,4-dimethyl-5-nitropyridinu (ze stupně 2) a 4-aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,66 (1H, br.s), 7,51 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,22 (2H, d, J=8,4 Hz), 3,90-3,77 (2H, m), 2,88 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,65 (3H, s), 2,59 (3H, s).

Stupeň 4. 2-{4-[(3-Amino-5-brom-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)-amino]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 4 příkladu 1 z 2-{4-[(5-brom-4,6-dimethyl-3--nitro-2-pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,12 (4H, s), 6,21 (1H, s), 3,38 (1H, br.s), 3,82 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,80 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,54 (3H, s), 2,38 (3H, s).

Stupeň 5. 2-[4-(6-Brom-2-isopropyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl}ethyl-2-methylpropanoát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-{4-[(3-amino-5-brom-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 4) a isobutyrylchloridu. MS (EI) m/z 457 (M^+).

Stupeň 6. 2-[4-(6-Brom-2-isopropyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(6-brom-2-isopropyl--5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethyl-2-

19.02.04

-methylpropanoátu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,45 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,3 Hz), 3,96 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,15-3,03 (1H, m), 2,97 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,76 (3H, s), 2,67 (3H, s), 1,34 (6H, d, J=6,8 Hz).

Stupeň 7. 6-Brom-3-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-isopropyl-5,7--dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(6-brom-2-isopropyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,43 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,3 Hz), 3,81 (2H, t, J.times,7,3 Hz), 3,19 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,15-3,02 (1H, m), 2,76 (3H, s), 2,66 (3H, s), 1,33 (6H, d, J=6,9 Hz).

Stupeň 8. 2-[4-(6-Brom-2-isopropyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 6-brom-3-[4-(2-chlorethyl)fenyl]--2-isopropyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (ze stupně 7). MS (EI) m/z 412 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,42 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,4 Hz), 3,60 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,16-3,02 (1H, m), 3,02 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,77 (3H, s), 2,68 (3H, s), 1,33 (6H, d, J=6,9 Hz).

Stupeň 9. [4-(2-Isopropyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(6-brom-2-isopropyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 8). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,49 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,93 (1H, s), 6,60 (2H, br.s), 3,32-3,00 (5H, m), 2,65 (3H, s), 2,48 (3H, s), 1,31 (6H, d, J=6,8 Hz).

Stupeň 10. 2-Isopropyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z [4-(2-isopropyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 9). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,87 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,23 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,17 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,91 (1H, s), 6,08 (1H, br.s), 3,56-3,43 (2H, m), 3,02-2,89 (1H, m), 2,85 (2H, t, J=6,3 Hz), 2,67 (3H, s), 2,41 (6H, s), 1,26 (6H, d, J=6,8 Hz).

P ř í k l a d 1 0

Sodná sůl 2-isopropyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 2-isopropyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (z příkladu 9). MS (ESI) m/z 506 $(M+H)^+$.

P ř í k l a d 1 1

2-Butyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Stupeň 1. 2-[4-(6-Brom-2-butyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenylethylpentanoát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-{4-[(3-amino-5-brom-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 4 příkladu 9) a pentanoylchloridu. MS (EI) m/z 485 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ

19.02.04

7,42 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,3 Hz), 4,37 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,05 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,79 (2H, t, J=7,7 Hz), 2,75 (3H, s), 2,67 (3H, s), 2,33 (2H, t, J=7,5 Hz), 1,75-1,54 (4H, m), 1,40-1,20 (4H, m), 0,91 (3H, t, J=7,3 Hz), 0,84 (3H, t, J=7,3 Hz).

Stupeň 2. 2-[4-(6-Brom-2-butyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(6-brom-2-butyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylpentanoátu (ze stupně 1). MS (EI) m/z 401 (M^+).

Stupeň 3. 6-Brom-2-butyl-3-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(6-brom-2-butyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 2). MS (EI) m/z 419 (M^+).

Stupeň 4. 2-[4-(6-Brom-2-butyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 6-brom-2-butyl-3-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (ze stupně 3). MS (EI) m/z 426 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,43 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,4 Hz), 3,61 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,79 (2H, t, J=7,9 Hz), 2,75 (3H, s), 2,67 (3H, s), 1,75-1,60 (2H, m), 1,36-1,20 (2H, m), 0,84 (3H, t, J=7,3 Hz).

Stupeň 5. 2-[4-(2-Butyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylamin

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(6-brom-2-butyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,59 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,90 (1H, s), 3,52-3,22 (4H, m), 3,01 (2H, br.s), 2,90 (2H, t, J=7,7 Hz), 2,74 (3H, s), 2,56 (3H, s), 1,79-1,62 (2H, m), 1,41-1,23 (2H, m), 0,84 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 6. 2-Butyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(2-butyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,86 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,22 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,14 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,91 (1H, s), 6,09 (1H, br.s), 3,56-3,44 (2H, m), 2,84 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,70-2,59 (5H, m), 2,42 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,69-1,43 (2H, m), 1,30-1,18 (2H, m), 0,80 (3H, t, J=7,3 Hz).

P ř í k l a d 1 2

Sodná sůl 2-butyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridinu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 2-butyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methyl-fenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu (z příkladu 11). MS (ESI) m/z 520 $(M+H)^+$.

P ř í k l a d 1 3

2-Isobutyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

19.02.04

Stupeň 1. 2-[4-(2-Isobutyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethyl-3-methylbutanoát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2--pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 4 příkladu 1) a isovalerylchloridu. MS (EI) m/z 407 (M^+).

Stupeň 2. 2-[4-(2-Isobutyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-isobutyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethyl-3-methylbutanoátu (ze stupně 1). MS (EI) m/z 323 (M^+).

Stupeň 3. 3-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-2-isobutyl-5,7-dimethyl--3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(2-isobutyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 2). MS (EI) m/z 341 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,41 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,90 (1H, s), 3,80 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,18 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,68 (2H, d, J=7,5 Hz), 2,66 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,14-1,96 (1H, m), 0,86 (6H, d, J=6,6 Hz).

Stupeň 4. 2-[4-(2-isobutyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 3-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-isobutyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (ze stupně 3). MS (EI) m/z 348 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,42 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,91 (1H, s), 3,60 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,00 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,69 (2H, d, J=7,5 Hz), 2,65 (3H, s), 2,52 (3H, s), 2,08-1,98 (1H, m), 0,87 (6H, d, J=6,7 Hz).

Stupeň 5. 2-[4-(2-Isobutyl -5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(2-isobutyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,40 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,91 (1H, s), 3,09 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,93 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,80 (2H, br.s), 2,68 (2H, d, J=7,5 Hz), 2,66 (3H, s), 2,53 (3H, s), 2,18-2,00 (1H, m), 0,88 (6H, d, J=6,8 Hz).

Stupeň 6. 2-Isobutyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(2-isobutyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylaminu ze stupně 5. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,85 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,21 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,12 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,91 (1H, s), 6,14 (1H, br.s), 3,55-3,42 (2H, m), 2,82 (2H, t, J=6,3 Hz), 2,65 (3H, s), 2,53 (2H, d, J=7,3 Hz), 2,41 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,10-1,92 (1H, m) 0,81 (6H, d, J=6,6 Hz).

P ř í k l a d 1 4

Sodná sůl 2-isobutyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridinu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 2-isobutyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4--methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu (z příkladu 13). MS (ESI) m/z 520 $(M+H)^+$.

19.02.04

Příklad 15

5,7-Dimethyl-3-(4-[2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-neopentyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Stupeň 1. 2-[4-(2-Neopentyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethyl-3,3-dimethylbutanoát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2--pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 4 příkladu 1) a terc-butylacetylchloridu. MS (EI) m/z 435 (M^+).

Stupeň 2. 2-[4-(2-Neopentyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-neopentyl-5,7-dimethyl--3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethyl-3,3-dimethylbutanoátu (ze stupně 1). MS (EI) m/z 337 (M^+).

Stupeň 3. 3-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-2-neopentyl-5,7-dimethyl--3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(2-neopentyl-5,7-dimethyl--3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,41 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,89 (1H, s), 3,81 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,18 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,79 (2H, s), 2,66 (3H, s), 2,51 (3H, s), 0,89 (9H, s).

Stupeň 4. 2-[4-(2-Neopentyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 3-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-neopentyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (ze stupně 3). MS (EI) m/z 362 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,42 (2H, d, J=8,3 Hz),

19.02.04

7,31 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,91 (1H, s), 3,62 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,02 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,78 (2H, s), 2,68 (3H, s), 2,53 (3H, s), 0,88 (9H, s).

Stupeň 5. 2-[4-(2-Neopentyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(2-neopentyl-5,7-dimethyl--3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 4). MS (EI) m/z 336 (M^+).

Stupeň 6. 2-Neopentyl-5,7-dimethyl-3-(4-[2-[({[(4-methyl-fenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(2-neopentyl-5,7-dimethyl--3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,86 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,22 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,14 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,91 (1H, s), 6,18 (1H, br.s), 3,56-3,46 (2H, m), 2,85 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,65 (3H, s), 2,60 (2H, s), 2,41 (3H, s), 2,40 (3H, s), 0,87 (9H, s).

P ř í k l a d 1 6

Sodná sůl 5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-neopentyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-neopentyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu (z příkladu 15). MS (ESI) m/z 534 $(M+H)^+$.

19.02.04

P ř í k l a d 1 7

5,7-Dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-[2-(1,3-thiazol-2-yl)ethyl]-3H--imidazo[4,5-b]pyridin

Stupeň 1. N-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-N-(4,6-dimethyl-3-nitro-2--pyridinyl)amin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-{4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2--pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 3 příkladu 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,46 (1H, br.s), 8,29 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,42 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,22 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,97 (1H, dd, J=8,8, 1,7 Hz), 3,77 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,13 (2H, t, J=7,2 Hz).

Stupeň 2. N^2-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-4,6-dimethyl-2,3-pyridindiamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 6 z N-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-N-(4,6--dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)aminu (ze stupně 1). MS (EI) m/z 383 (M^+).

Stupeň 3. 3-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-5,7-dimethyl-2-[2-(1,3--thiazol-2-yl)ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Ke směsi N^2-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-4,6-dimethyl-2,3--pyridindiaminu (ze stupně 2, 276 mg, 1,0 mmol) a 3-(1,3--thiazol-2-yl)propanové kyseliny (157 mg, 1,0 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se v jedné dávce přidá hydrochlorid 1-ethyl-3--(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (WSC) (192 mg, 1,0 mmol). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se suspenduje v toluenu (20 ml), výsledná suspenze se 5 hodin zahřívá na 150°C a poté nalije do vody (50 ml). Organická fáze se oddělí a

19.02.04

vodná fáze se extrahuje ethylacetátem (100 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem sodným a za sníženého tlaku se z nich odstraní rozpouštědlo. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (1:1). Získá se 210 mg (53 %) sloučeniny uvedené v nadpisu: MS (EI) m/z 396 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,63 (1H, d, J=3,4 Hz), 7,39 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,15 (1H, d, J=3,4 Hz), 6,93 (1H, s), (2H, t, J=7,4 Hz), 3,69-3,50 (2H, m), 3,39-3,20 (2H, m), 3,15 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,66 (3H, s), 2,53 (3H, s).

Stupeň 4. 2-(4-{5,7-Dimethyl-2-[2-(1,3-thiazol-2-yl)ethyl]-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl}fenyl)ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 3-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-5,7-dimethyl-2-[2-(1,3-thiazol-2-yl)ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]-pyridinu (ze stupně 3). MS (EI) m/z 403 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,63 (1H, d, J=3,5 Hz), 7,38 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,15 (1H, d, J=3,5 Hz), 6,93 (1H, s), 3,63-3,54 (4H, m), 3,34-3,26 (2H, m), 2,98 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,68 (3H, s), 2,53 (3H, s).

Stupeň 5. 2-(4-{5,7-Dimethyl-2-[2-(1,3-thiazol-2-yl)ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl}fenyl)ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-(4-{5,7-dimethyl-2-[2-(1,3--thiazol-2-yl)ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl}fenyl)-ethylazidu (ze stupně 4). MS (EI) m/z 377 (M^+).

Stupeň 6. 5,7-Dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-[2-(1,3-thiazol-2-yl)-ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-(4-{5,7-dimethyl-2-[2-(1,3--thiazol-2-yl)ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl}fenyl)-ethylaminu (ze stupně 5). MS (ESI) m/z 575 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,83 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,61 (1H, d, J=3,5 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,19-7,15 (3H, m), 7,07 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,91 (1H, s), 6,21 (1H, br.s), 3,52-3,40 (4H, m), 3,20-3,13 (2H, m), 2,81 (2H, t, J=6,1 Hz), 2,65 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,41 (3H, s).

P ř í k l a d 1 8

3-{4-[2-({[(4-Bifenylsulfonyl)amino]karbonyl}amino)ethyl]-fenyl}-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Stupeň 1. Fenyl-2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethylkarbamát

K míchanému roztoku 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 9 příkladu 1, 1,55 g, 5,3 mmol) a triethylaminu (0,80 ml, 5,8 mmol) v dichlormethanu (26 ml) chlazenému v ledové lázni se přikape fenylchlorformiát (0,69 ml, 5,5 mmol). Vzniklá směs se míchá při teplotě místnosti a po 30 minutách rozdělí mezi nasycený vodný hydrogenuhličitan sodný (30 ml) a dichlormethan (30 ml). Organická vrstva se oddělí a vodná fáze se extrahuje dichlormethanem (30 ml). Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje ze směsi dichlormethanu a hexanu. Získá se 1,90 g (87 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle hnědých krystalů: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,43-7,11 (9H, m), 6,91 (1H, s), 5,50 (1H, br.s), 3,57 (2H, pseudo q, J=6,9 Hz), 2,98 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,83 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,66 (3H, s), 2,52 (3H, s), 1,28 (3H, t, J=7,6 Hz).

19.02.04

Stupeň 2. 3-{4-[2-({[(4-Bifenylsulfonyl)amino]karbonyl}amino)-ethyl]fenyl}-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

K míchanému roztoku 4-bifenylsulfonamidu (Greenlee, W. J.; Walsh, T. F.; et al., evropská patentová přihláška EP 617001 (1994), 56 mg, 0,24 mmol) v dimethylformamidu (3 ml) se při teplotě místnosti přidá hydrid sodný (60% disperze v oleji, 20 mg, 0,5 mmol) a po 5 minutách fenyl-2-[4-(2-ethyl--5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylkarbamát (ze stupně 1, 100 mg, 0,24 mmol). Reakční směs se 1 hodinu míchá a poté nalije do vody (50 ml). Vodná směs se extrahuje diethyletherem (2 x 50 ml). Spojené extrakty se promyjí vodou (50 ml) a vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a odstraní se z nich rozpouštědlo. Bílý olejovitý pevný zbytek se přečistí preparativní TLC za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 66 mg (50%) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bezbarvého oleje: MS (ESI) m/z 554 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,06 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,13 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,60-7,53 (2H, m), 7,48-7,36 (3H, m), 7,21 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,12 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,92 (1H, s), 6,11 (1H, br.t, J=5,5 Hz), 3,54 (2H, dt, J=5,9, 6,0 Hz), 2,89 (2H, d, J=6,0 Hz), 2,64 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,66 (3H, s), 2,40 (3H, t, J=7,5 Hz).

P ř í k l a d 1 9

2-Ethyl-5,7-dimethyl-3-{4-[2-({[(1-naftylsulfonyl)amino]-karbonyl}amino)ethyl]fenyl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 18 z fenyl-2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylkarbamátu (ze stupně 1 příkladu 18) a 1-naftylsulfonamidu (Arnswald, M.; Neumann, W. P. Chem. Ber., 1991, 124, 1997; Khorgami, M. H. Synthesis, 1972, 574). MS (ESI) m/z 528 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,52-8,48 (1H, m), 8,36 (1H, dd, J=1,1, 7,3 Hz), 8,11 (1H, d,

19.02.04

8,3 Hz), 8,00-7,94 (1H, m), 7,63-7,50 (3H, m), 7,20 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,13 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,94 (1H, s), 6,32 (1H, br.t, J=5,7 Hz), 3,50 (2H, dt, J=5,9, 6,0 Hz), 2,82 (2H, t, J=6,2 Hz), 2,68 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,65 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,21 (3H, t, J=7,5 Hz).

Příklad 20

2-Ethyl-5,7-dimethyl-3-{4-[2-({[(2-naftylsulfonyl)amino]-karbonyl}amino)ethyl]fenyl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 18 z fenyl-2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylkarbamátu (ze stupně 1 příkladu 18) a 2-naftylsulfonamidu. MS (ESI) m/z 528 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,60 (1H, s), 8,01-7,84 (5H, m), 7,64-7,52 (2H, m), 7,20-7,08 (4H, m), 6,92 (1H, s), 6,20 (1H, t, J=5,6 Hz), 3,52-3,45 (2H, q, J=6,1 Hz), 2,84-2,80 (2H, t, J=6,3 Hz), 2,71-2,62 (2H, q, J=6,6 Hz), 2,66 (3H, s), 2,43 (3H, s), 1,22-1,16 (3H, t, J=6,6 Hz).

Příklad 21

2-Ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(2-thienyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 18 z fenyl 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylkarbamátu (ze stupně 1 příkladu 18) a 2-thiofensulfonamidu (Huang, H. C.; Reinhard, E. J.; Reitz, D. B. Tetrahedron Lett., 1994, 35, 7201.; Graham, S. L.; Scholz, T. H. Synthesis, 1986, 1031). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,01 (1H, s), 7,78 (1H, dd, J=1,3, 4,9 Hz), 7,63 (1H, dd, J=1,3, 4,9 Hz), 7,22 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,14 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,09 (1H, dd, J=3,8, 5,0 Hz), 6,92 (1H, s), 6,05 (1H, t, J=5,3 Hz), 3,53 (2H, q, J=6,2 Hz), 2,96 (3H, s),

19.02.04

2,88 (3H, s), 2,87 (2H, t, J=6,2 Hz), 2,67 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,65 (3H, s), 2,43 (3H, s), 1,20 (3H, t, J=7,5 Hz).

Příklad 22

3-(4-{2-[({[(5-Chlor-2-thienyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]-ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 18 z fenyl 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylkarbamátu (ze stupně 1 příkladu 18) a 5-chlor-2-thiofensulfonamidu. MS (ESI) m/z 518 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,99 (1H, s), 7,58-7,56 (1H, m), 7,23-7,15 (4H, m), 6,94-6,92 (1H, m), 6,04 (1H, br), 3,53-3,51 (2H, m), 2,87 (2H, m), 2,73-2,65 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,65 (3H, s), 2,44 (3H, s), 1,21 (3H, t, J=7,6 Hz).

Příklad 23

3-(4-{2-[({[(4,5-Dichlor-2-thienyl)sulfonyl]amino}karbonyl)-amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 18 z fenyl 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylkarbamátu (ze stupně 1 příkladu 18) a 5,6-dichlor-2-thiofensulfonamidu. MS (ESI) m/z 552 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,49 (1H, s), 7,27-7,14 (4H, m), 6,84 (1H, s), 3,47 (2H, br), 2,75 (2H, br), 2,69 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,64 (3H, s), 2,38 (3H, s), 1,22 (3H, t, J=7,6 Hz).

Příklad 24

3-{4-[2-({[(1-Benzothien-2-ylsulfonyl)amino]karbonyl}-amino)ethyl]fenyl}-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 18 z fenyl 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylkarbamátu (ze stupně 1 příkladu 18) a 1-benzothiofen-2-sulfonamidu (Chern, J.; Leu, Y.; et al. J. Med. Chem., 1997, 40, 2276.; Graham, S. L.; Shepard, K. L.; et al. J. Med. Chem., 1989, 32, 2548). Teplota tání: 128,0 až 130,0°C; MS (ESI) m/z 534 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 8,05-8,00 (3H, m), 7,50-7,42 (2H, m), 7,36 (2H, d, J=7,4 Hz), 7,32 (2H, d, J=7,4 Hz), 6,96 (1H, s), 6,61-6,56 (1H, m), 3,34-3,28 (2H, m), 2,80 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,68 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,54 (3H, s), 2,40 (3H, s), 1,19 (3H, t, J=7,5 Hz).

Příklad 25

3-(4-{2-[({[(2-Chlorfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]-ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 9 příkladu 1) a 2-chlorbenzensulfonylisokyanátu. MS (ESI) m/z 512 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,21-8,17 (1H, d, 7,7 Hz), 7,57-7,43 (3H, m), 7,32-7,22 (4H, m), 6,93 (s, 1H), 6,34 (1H, t, J=5,6 Hz), 3,56-3,49 (2H, q, J=6,3 Hz), 2,89-2,85 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,80-2,71 (q, 2H, J=7,6 Hz), 2,67 (3H, s), 2,49 (3H, s), 1,28-1,22 (3H, t, J=7,6 Hz).

Příklad 26

2-Ethyl-5-methyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Stupeň 1. 2-{4-[(6-Methyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]fenyl}-ethanol

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 2-chlor-6-methyl-3-nitropyridinu (Takayama, K.; Iwata, M.; Kono, N.; et al. Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP11292877 (1999).; Ding, C. Z.; Hunt, J. T.; Kim, S.; et al. PCT přihláška WO 9730992 (1997)) a 4-aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,24 (1H, d, J=9,1 Hz), 7,28-7,33 (4H, m), 6,65 (1H, d, J=9,2 Hz), 3,89 (2H, d, J=6,4 Hz), 2,89 (2H, d, J=6,4 Hz), 2,81 (3H, s).

Stupeň 2. 2-{4-[(3-Amino-6-methyl-2-pyridinyl)amino]fenyl}-ethanol

K roztoku 2-{4-[(6-methyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]-fenyl}ethanolu (ze stupně 1, 4,6 g, 16,9 mmol) v methanolu (100 ml) se přidá 10% palladium na uhlíku (300 mg). Vzniklá směs se míchá 2 hodiny pod atmosférou vodíku, poté přefiltruje přes vrstvu Celitu a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi hexanu a ethylacetátu (eluční gradient od 1:2 do 1:5). Získá se 3,8 g (92 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě žluté pevné látky: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,10-7,16 (4H, m), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,70 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,19 (1H, s), 3,83 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,81 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,35 (3H, s).

Stupeň 3. 2-[4-(2-Ethyl-5-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-{4-[(3-amino-6-methyl-2-pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. MS (EI) m/z 337 (M^+).

Stupeň 4. 2-[4-(2-Ethyl-5-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethanol

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5-methyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,90 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,43 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,07 (1H, d, J=8,3 Hz), 3,93 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,97 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,56 (3H, s), 1,35 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 5. 2-[4-(2-Ethyl-5-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3--yl)fenyl]ethylazid

Směs 2-[4-(2-ethyl-5-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3--yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4, 217 mg, 0,77 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se smísí s diethylazodikarboxylátem (DEAD) (0,3 ml, 1,5 mmol), trifenylfosfinem (380 mg, 1,5 mmol) a difenylfosforylazidem (DPPA) (0,4 ml, 1,5 mmol). Reakční směs se 4,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se z ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (eluční gradient 1:1 až 1:2). Získá se 70 mg (30%) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě hnědého oleje: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,90 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,34-7,44 (4H, m), 7,08 (1H, d, J=8,1 Hz), 3,60 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,57 (3H, s), 1,35 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 6. 2-[4-(2-Ethyl-5-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3--yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,91 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,42 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,06 (1H, d, J=8,1 Hz), 3,13 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,95 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,81 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,55 (3H, s), 1,34 (3H, t, J=7,6 Hz).

19.02.04

Stupeň 7. 2-Ethyl-5-methyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 6). MS (ESI) m/z 476 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,95 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,25 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,17 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,10 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,17 (1H, br.s), 3,52 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,86 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,69 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,49 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,27 (3H, t, J=7,5 Hz).

P ř í k l a d 2 7

Sodná sůl 2-ethyl-5-methyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 2-ethyl-5-methyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (z příkladu 26). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,91 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,61 (2H, d, J=6,8 Hz), 7,36 (4H, s), 7,11-7,15 (3H, m), 2,67-2,75 (4H, m), 2,50 (2H, br.s), 2,45 (3H, s), 2,28 (3H, s), 1,21-1,24 (3H, m).

P ř í k l a d 2 8

2-Ethyl-5-methoxy-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Stupeň 1. 2-{4-[(6-Methoxy-3-nitro-2-pyridinyl)amino]-fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 2-chlor-6-methoxy-3-nitropyridinu

19.02.04

a 4-aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 10,59 (1H, br.s), 8,38 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,59 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,23 (2H), d, J=8,3 Hz), 6,20 (1H, d, J=9,2 Hz), 3,94 (3H, s), 3,87 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,87 (2H, t, J=6,8 Hz).

Stupeň 2. 2-{4-[(3-Amino-6-methoxy-2-pyridinyl)amino]-fenyl}ethanol

Směs 2-{4-[(6-methoxy-3-nitro-2-pyridinyl)amino]fenyl}-ethanolu (ze stupně 1, 3,52 g, 12,17 mmol), železného prachu (3,4 g, 60,84 mmol) a chloridu amonného (325 mg, 6,08 mmol) ve směsi ethanolu a vody (2:1 objemově, 90 ml) se 1 hodinu zahřívá ke zpětnému toku a poté ochladí. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se extrahuje ethylacetátem (100 ml) a promyje vodou. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se 3,41 g (kvant.) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě černého oleje: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,48 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,14 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,04 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,75 (1H, br.s), 6,13 (1H, d, J=8,2 Hz), 3,87 (3H, s), 3,83 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,81 (2H, t, J=6,6 Hz).

Stupeň 3. 2-[4-(2-Ethyl-5-methoxy-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-{4-[(3-amino-6-methoxy-2-pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. TLC Rf=0,50 (hexan/ethylacetát=2:1).

Stupeň 4. 2-[4-(2-Ethyl-5-methoxy-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5-methoxy-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,91 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,43 (2H, d, J=8,4

Hz), 7,35 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,67 (1H, d, J=8,6 Hz), 3,98-3,88 (2H, m), 3,82 (3H, s), 2,99 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,81 (2H, q, J=7,4 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,4 Hz).

Stupeň 5. 2-[4-(2-Ethyl-5-methoxy-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3--yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 26 z 2-(4-(2-ethyl-5-methoxy-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl)ethanolu (ze stupně 4). TLC Rf=0,78 (hexan/ethylacetát =1/1).

Stupeň 6. 2-[4-(2-Ethyl-5-methoxy-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3--yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5-methoxy-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,92 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,40-7,31 (4H, m), 6,67 (1H, d, J=8,6 Hz), 3,82 (3H, s), 3,13-3,10 (2H, m), 3,00-2,97 (2H, m), 2,80 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,33 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 7. 2-Ethyl-5-methoxy-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5-methoxy-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,95 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,74 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,34-7,27 (6H, m), 6,69 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,55 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,60-3,53 (2H, m), 2,90 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,4 Hz), 1,30 (3H, t, J=7,4 Hz).

P ř í k l a d 2 9

Sodná sůl 2-ethyl-5-methoxy-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridinu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 2-ethyl-5-methoxy-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu (z příkladu 28). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,94 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,59 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,41-7,34 (4H, m), 7,12 (2H, d, J=8,1 Hz), 6,68 (1H, d, J=8,4 Hz), 3,71 (3H, s), 3,14 (2H, m), 2,75-2,68 (4H, m), 2,27 (3H, s), 1,20 (3H, t, J=7,5 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1597, 1518, 1489, 1425, 1389, 1261, 1130, 1086 cm^{-1}.

P ř í k l a d 3 0

6-Chlor-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Stupeň 1. 2-{4-[(5-Methyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]fenyl}-ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 2-chlor-5-methyl-3-nitropyridinu a 4-aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,96 (1H, br.s), 8,32-8,31 (2H, m), 7,55 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,3 Hz), 3,85 (2H, m), 2,86 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,32 (3H, s).

Stupeň 2. 2-{4-[(3-Amino-5-methyl-2-pyridinyl)amino]fenyl}-ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-{4-[(5-methyl-3-nitro-2--pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,59 (1H, m), 7,08-7,00 (4H, m), 6,80 (1H, m), 3,74 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,74 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,19 (3H, s).

19.02.04

Stupeň 3. 2-[4-(2-Ethyl-6-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-{4-[(3-amino-5-methyl-2-pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. TLC Rf=0,74 (dichlormethan/methanol=10:1).

Stupeň 4. 2-[4-(2-Ethyl-6-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-6-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,12 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,44 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,1 Hz), 3,91-3,85 (2H, m), 2,96 (2H, t, J=6,7 Hz), 2,82 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,46 (3H, s), 1,36 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 5. 2-[4-(2-Ethyl-6-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 26 z 2-[4-(2-ethyl-6-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,13 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,44 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,36 (2H, d, j=8,4 Hz), 3,59 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,83 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,46 (3H, s)1,36 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 4. 2-[4-(2-Ethyl-6-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-6-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,12 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,42 (2H, d, J=8,4 Hz),

19.02.04

7,33 (2H, d, J=8,4 Hz), 3,07 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,91-2,78 (4H, m), 2,46 (3H, s), 1,36 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 5. 2-Ethyl-6-methyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Reakce se provádí způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 za použití 2-[4-(2-ethyl-6-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,04 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,86-7,82 (3H, m), 7,33-7,21 (6H, m), 6,27 (1H, m), 3,52-3,49 (2H, m), 2,87 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,76 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,45 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,30 (3H, t, J=7,6 Hz).

P ř í k l a d 3 1

Sodná sůl 6-chlor-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridinu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 2-ethyl-6-methyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu (z příkladu 30). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 8,04 (1H, m), 7,84 (1H, m), 7,60 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,36 (4H, s), 7,12 (2H, d, J=8,1 Hz), 3,13 (2H, m), 2,78-2,71 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,27 (3H, s), 1,22 (3H, t, J=7,5 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1601, 1518, 1423, 1375, 1283, 1250, 1128, 1084 cm^{-1}.

P ř í k l a d 3 2

6-Chlor-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Stupeň 1. 2-{4-[(5-Chlor-3-nitro-2-pyridinyl)amino]fenyl}-ethanol

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 2,5-dichlor-3-nitropyridinu (Marfat, A.; Robinson, R. P., US patent č. 5,811,432 (1998).; Haessig, R.; Siegrist, U., evropská patentová přihláška EP 483061 (1992).) a 4-aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 10,00 (1H, br.s), 8,51-8,50 (1H, m), 8,41 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,53 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,4 Hz), 3,88-3,87 (2H, m), 2,88 (2H, t, J=6,6 Hz).

Stupeň 2. 2-{4-[(3-Amino-5-chlor-2-pyridinyl)amino]fenyl}-ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-{4-[(5-chlor-3-nitro-2-pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,73 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,19-7,01 (4H, m), 6,97 (1H, d, J=2,2 Hz), 6,12 (1H, br.s), 3,81 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,80 (2H, t, J=6,4 Hz).

Stupeň 3. 2-[4-(6-Chlor-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3--yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-{4-[(3-amino-5-chlor-2-pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 2). TLC Rf=0,43 (hexan/ethylacetát=2:1).

Stupeň 4. 2-[4-(6-Chlor-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3--yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(6-chlor-2-ethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,23 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,01 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,09 (1H, s), 3,92

(2H, t, J=6,4 Hz), 2,95 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,83 (2H, q, J=7,4 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,4 Hz).

Stupeň 5. 2-[4-(6-Chlor-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3--yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 26 z 2-[4-(6-chlor-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,25 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,02 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,46 (2H, d, J=8,3Hz), 7,35 (2H, d, J=8,3 Hz), 3,60 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,84 (2H, q, J=7,5 Hz)j, 1,37 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 6. 2-[4-(6-Chlor-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3--yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(6-chlor-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,22 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,01 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,2 Hz), 3,13-3,08 (2H, m), 2,95-2,78 (4H, m), 1,36 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 7. 6-Chlor-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(6-chlor-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,20 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,03 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,77 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,38-7,27 (6H, m), 6,51-6,48 (1H, m), 3,57-3,50 (2H, m), 2,90 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,81 (2H, t, J=7,5 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,5 Hz).

Příklad 33

Sodná sůl 6-chlor-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridinu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 6-chlor-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methyl-fenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu (z příkladu 32). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 8,24-8,21 (2H, m), 7,60 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,42-7,34 (4H, m), 7,12 (2H, d, J=8,1 Hz), 3,13 (2H, m), 2,81-2,69 (4H, m), 2,27 (3H, s), 1,24 (3H, t, J=7,4 Hz), IR (KBr) ν_{max} 1597, 1516, 1421, 1375, 1246, 1128, 1084 cm^{-1}.

P ř í k l a d 3 4

2-Ethyl-5,6-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Stupeň 1. 2-{4-[(5,6-Dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]-fenyl}ethanol

Směs 2-chlor-5,6-dimethyl-3-nitropyridinu (Godard, A.; Rocca, P.; Pomel, V.; et al. J. Organomet. Chem., 1996, 517, 25.; Rocca, P.; Marsais, F.; Godard, A.; et al. Tetrahedron Lett., 1993, 34, 2937., 3,3 g, 17,5 mmol), 4-aminofenylethyl-alkoholu (3,6 g, 26,3 mmol) a 2,6-lutidinu (3,7 ml) v toluenu (80 ml) se 19 hodin míchá při teplotě zpětného toku a poté zředí ethylacetátem (100 ml). Ethylacetátová směs se promyje 1M vodným hydroxidem sodným (50 ml) a vodným chloridem sodným (50 ml). Organická vrstva se vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (1:1) jako elučního činidla se získá 1,8 g (37 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě oranžové pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,24 (1H, br.s), 7,68 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,6 Hz), 3,88 (2H, dt,

19.02.04

J=6,1, 7,6 Hz), 2,88 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,49 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,43 (1H, t, J=6,1 Hz).

Stupeň 2. 2-{4-[(3-Amino-5,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]-fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-{4-[(5,6-dimethyl-3-nitro-2--pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 6,97 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,92 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,71 (1H, s), 6,22 (1H, br s), 3,67 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,68 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,29 (3H, s), 2,12 (3H, s).

Stupeň 3. 2-[4-(2-Ethyl-5,6-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin--3-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-{4-[(3-amino-5,6-dimethyl-2--pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,75 (1H, br.s), 7,42 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,6 Hz), 4,37 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,05 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,49 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,37-2,28 (2H, m), 1,34 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,18 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 4. 2-[4-(2-Ethyl-5,6-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin--3-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5,6-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). MS (ESI) m/z 296 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,75 (1H, br.s), 7,43 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,6 Hz), 3,92 (2H, br.t, J=6,6 Hz), 2,97 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,49 (3H, s), 2,38 (3H, s), 1,34 (3H, t, J=7,6 Hz).

19.02.04

Stupeň 5. 3-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-5,6-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5,6-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,75 (1H, br.s), 7,43 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,36 (2H, d, J=8,6 Hz), 3,80 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,18 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,81 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,50 (3H, s), 2,38 (3H, s), 1,34 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 6. 2-[4-(2-Ethyl-5,6-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 3-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-5,6-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (ze stupně 5).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,75 (1H, br.s), 7,42 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,36 (2H, d, J=8,4 Hz), 3,60 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,49 (3H, s), 2,38 (3H, s), 1,34 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 7. 2-[4-(2-Ethyl-5,6-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5,6-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 6).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,76 (1H, br.s), 7,41 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,33 (2H, d, J=7,9 Hz), 3,12 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,95 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,79 (2H, q, J=6,9 Hz), 2,47 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,33 (3H, t, J=6,9 Hz).

Stupeň 8. 2-Ethyl-5,6-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5,6-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 7). MS (ESI) m/z 492 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,87 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,79 (1H, s), 7,31(2H, d, J=8,2 Hz), 7,23 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,15 (2H, d, J=8,1 Hz), 6,24 (1H, m), 3,51 (2H, m), 2,85 (2H, t, J=6,1 Hz), 2,66 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,39 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,36 (3H, s), 1,25 (3H, t, J=7,4 Hz).

P ř í k l a d 3 5

Sodná sůl 2-ethyl-5,6-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridinu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 2-ethyl-5,6-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methyl-fenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu (z příkladu 34). Teplota tání: 156,0-158,5°C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,58 (1H, s), 7,48 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,19-7,13 (4H m), 6,98 (2H, d, J=8,1 Hz), 6,01 (1H, br.s), 3,15-2,98 (2H, m), 2,59-2,55 (2H, m), 2,50 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,19 (3H, s), 2,13 (3H, s), 2,09 (3H, s), 1,01 (3H, t, J=7,6 Hz).

P ř í k l a d 3 6

2-[4-(2-Ethyl-5,6-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-[4-(2-ethyl-5,6-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4 příkladu 34). MS (ESI) m/z 493 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,94 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,78 (1H, s), 7,33 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,25-7,16 (4H, m), 4,35 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,93 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,73 (2H, q,

J=7,4 Hz), 2,46 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,39 (3H, s), 1,28 (3H, t, J=7,4 Hz).

Příklad 37

5,6-Dichlor-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Stupeň 1. 2-{4-[(5,6-Dichlor-3-nitro-2-pyridinyl)amino]-fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 34 z 3-nitro-2,5,6-trichlorpyridinu (Horn, U.; Mutterer, F.; Weis, C. D. Helv. Chim. Acta., 1976, 59,190.) a 4-aminofenylethylalkoholu. MS (EI) m/z 327 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 10,11 (1H, br.s), 8,58 (1H, s), 7,57 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,4 Hz), 3,93-3,86 (2H, m), 2,89 (2H, t, J=6,6 Hz).

Stupeň 2. 2-{4-[(3-Amino-5,6-dichlor-2-pyridinyl)amino]fenyl}-ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-{4-[(5,6-dichlor-3-nitro-2--pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 1). MS (EI) m/z 297 (M^+).

Stupeň 3. 2-[4-(2-Ethyl-5,6-dichlor-3H-imidazo[4,5-b]pyridin--3-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-{4-[(3-amino-5,6-dichlor-2--pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. TLC Rf=0,63 (ethylacetát/hexan=1:1).

Stupeň 4. 2-[4-(2-Ethyl-5,6-dichlor-3H-imidazo[4,5-b]pyridin--3-yl)fenyl]ethanol

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5,6-dichlor-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). MS (EI) m/z 335 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,11 (1H, s), 7,46 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,1 Hz), 3,97 (2H, t, J=6,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=6,2 Hz), 2,82 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 5. 3-[4-(2-Chlorethylfenyl]-2-ethyl-5,6-dichlor-3H--imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5,6-dichlor-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,13 (1H, s), 7,45 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,1 Hz), 3,80 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,19 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,82 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,5 Hz.)

Stupeň 6. 2-[4-(2-Ethyl-5,6-dichlor-3H-imidazo[4,5-b]pyridin--3-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 3-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2--ethyl-5,6-dichlor-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (ze stupně 5). MS (EI) m/z 360 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,11 (1H, s), 7,44 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,4 Hz), 3,61 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,81 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 7. 2-[4-(2-Ethyl-5,6-dichlor-3H-imidazo[4,5-b]pyridin--3-yl)fenyl]ethylamin

K roztoku 2-[4-(2-ethyl-5,6-dichlor-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 6, 69 mg, 0,2 mmol) v methanolu (10 ml) se přidá Lindlarův katalyzátor (5 mg). Vzniklá směs se 6 hodin míchá pod atmosférou vodíku, přefilt-

19.02.04

ruje přes vrstvu Celitu a filtrát se zkoncentruje. Po přečištění preparativní TLC (dichlormethan/methanol=10:1) se získá 60 mg (94 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky: MS (EI) m/z 334 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,11 (1H, s), 7,43 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,3 Hz), 3,11 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,92 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,81 (2H, J=7,5 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 8. 5,6-Dichlor-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5,6-dichlor-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 7). Teplota tání: 188,0 až 189,0°C; MS (ESI) m/z 532 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,12 (1H, s), 7,77 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,36-7,25 (6H, m), 6,49 (1H, br.t, J=5,9 Hz), 3,54 (2H, dt, J=5,9, 7,0 Hz), 2,90 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,78 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,41 (3H, s), 1,33 (3H, t, J=7,5 Hz).

P ř í k l a d 3 8

5-Chlor-2-ethyl-6-methyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl)fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Stupeň 1. 2-{4-[(6-Chlor-5-methyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]-fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 34 z 2,6-dichlor-5-methyl-3-nitro-pyridinu (Horn, U.; Mutterer, F.; Weis, C. D. Helv. Chim. Acta., 1976, 59,190.) a 4-aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 10,05 (1H, br.s), 8,34 (1H, s), 7,57 (2H, d, J=7,7 Hz), 7,24 (2H, d, J=7,7 Hz), 3,86 (2H, t, J=5,9 Hz), 2,87 (2H, t, J=5,9 Hz), 2,33 (3H, s).

19.02.04

Stupeň 2. 2-{4-[(3-Amino-6-chlor-5-methyl-2-pyridinyl)amino]-fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-{4-[(6-chlor-5-methyl-3-nitro--2-pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,14-7,08 (4H, m), 6,86 (1H, s), 6,21 (1H, br.s), 3,79 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,78 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,33 (3H, s).

Stupeň 3. 2-[4-(5-Chlor-2-ethyl-6-methyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-{4-[(3-amino-6-chlor-5-methyl--2-pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. MS (EI) m/z 371 (M^+).

Stupeň 4. 2-[4-(5-Chlor-2-ethyl-6-methyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(5-chlor-2-ethyl-6-methyl--3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). MS (EI) m/z 315 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,87 (1H, s), 7,42 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,4 Hz), 3,92 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,96 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,7 Hz), 2,47 (3H, s), 1,34 (3H, t, J=7,7 Hz).

Stupeň 5. 3-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-5-chlor-2-ethyl-5-methyl--3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(5-chlor-2-ethyl-6-methyl--3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4). MS (EI) m/z 333 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,88 (1H, s), 7,42 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,3 Hz), 3,79 (2H, t, J=7,3 Hz),

19.02.04

3,17 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,0 Hz), 2,48 (3H, s), 1,35 (3H, t, J=7,0 Hz).

Stupeň 6. 2-[4-(5-Chlor-2-ethyl-6-methyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 3-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-5--chlor-2-ethyl-5-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,87 (1H, s), 7,42 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,4 Hz), 3,59 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,98 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,81 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,48 (3H, s), 1,35 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 7. 2-[4-(5-Chlor-2-ethyl-6-methyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z 2-[4-(5-chlor-2-ethyl-6-methyl--3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,88 (1H, s), 7,40 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,3 Hz), 3,07 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,87 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,3 Hz), 2,48 (3H, s), 1,34 (3H, t, J=7,3 Hz).

Stupeň 8. 5-Chlor-2-ethyl-6-methyl-3-(4-{2-[({[(4-methyl-fenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(5-chlor-2-ethyl-6-methyl--3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 7). Teplota tání: 205 až 206°C; MS (ESI) m/z 512 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,90 (1H, s), 7,79 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,33-7,23 (6H, m), 6,46 (1H, br.s), 3,55-3,49 (2H, m), 2,88 (2H, t, J=6,8

19.02.04

Hz), 2,76 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,48 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,31 (3H, t, J=7,6 Hz).

P ř í k l a d 3 9

5-Chlor-2-ethyl-7-methyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Stupeň 1. 2-{4-[(6-Chlor-4-methyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]-fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 34 z 2,6-dichlor-4-methyl-3-nitropyridinu (Inubushi, A.; Kawano, E.; Shimada, Ke.; et al., PCT přihláška WO 9802442 (1998)) a 4-aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,56 (1H, s), 7,49 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,22 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,64 (1H, s), 3,84 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,84 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,55 (3H, s).

Stupeň 2. 2-{4-[(3-Amino-6-chlor-4-methyl-2-pyridinyl)amino]-fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-{4-[(6-chlor-4-methyl-3-nitro--2-pyridinyl}amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 1). MS (EI) m/z 277 (M^+).

Stupeň 3. 2-[4-(5-Chlor-2-ethyl-7-methyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-{4-[(3-amino-6-chlor-4-methyl--2-pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 2). TLC Rf=0,46 (ethylacetát/hexan=1:1).

Stupeň 4. 2-[4-(5-Chlor-2-ethyl-7-methyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethanol

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(5-chlor-2-ethyl-7-methyl--3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). MS (EI) m/z 315 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,43 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,07 (1H, s), 4,00-3,85 (2H, m), 2,97 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,83 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,68 (3H, s), 1,30 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 5. 3-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-5-chlor-2-ethyl-7-methyl--3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(5-chlor-2-ethyl-7-methyl--3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,42 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,07 (1H, s), 3,79 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,17 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,83 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,68 (3H, s), 1,30 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 6. 2-[4-(5-Chlor-2-ethyl-7-methyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 3-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-5--chlor-2-ethyl-7-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,42 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,07 (1H, s), 3,56 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,83 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,68 (3H, s), 1,29 (3H, t, J=7,5 Hz.

Stupeň 7. 2-[4-(5-Chlor-2-ethyl-7-methyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethylamin

K míchanému roztoku 2-[4-(5-chlor-2-ethyl-7-methyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 6, 57 mg, 0,2 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) se při teplotě

místnosti přidá trifenylfosfin (47 mg, 0,2 mmol). Po dokončení přídavku se směs při stejné teplotě míchá ještě 3 hodiny, načež se k ní přidá voda (0,1 ml). Reakční směs se 20 hodin míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje. Bezbarvý pevný zbytek se přečistí preparativní TLC (dichlormethan/ /methanol/triethylamin=10:1:1). Získá se 13 mg (25 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky: MS (EI) m/z 313 (M^+).

Stupeň 8. 5-Chlor-2-ethyl-7-methyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(5-chlor-2-ethyl-7-methyl--3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 7). MS (ESI) m/z 512 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,80 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,34-7,23 (6H, m) 7,09 (1H, s), 6,37 (1H, br s), 3,56-3,52 (2H, m), 2,88 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,5 Hz). 2,69 (3H, s), 2,42 (3H, s), 1,26 (3H, t, J=7,5 Hz).

P ř í k l a d 4 0

2-Ethyl-7-methyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-6-[(methylsulfonyl)amino]-3H--imidazo[4,5-b]pyridin

Stupeň 1. 2-{4-[(4-Methyl-3,5-dinitro-2-pyridinyl)amino]-fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 2-chlor-4-methyl-3,5-dinitropyridinu (Czuba, Rocz.Chem., 1967, 41, 479) a 4-aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,90 (1H, s), 8,50 (1H, br.s), 7,40 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,23 (2H, d, J=8,4 Hz), 3,82 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,84 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,62 (3H, s).

19.02.04

Stupeň 2. 2-{4-[(3-Amino-4-methyl-5-nitro-2-pyridinyl)amino]-fenyl}ethanol

K míchanému roztoku 2-{4-[(4-methyl-3,5-dinitro-2-pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 1, 4,2 g, 13,1 mmol), triethylaminu (9,6 ml, 68,9 mmol), 10% palladia na uhlíku (624 mg, 0,59 mmol) v acetonitrilu (14 ml) se při 0°C během 30 minut přikape roztok kyseliny mravenčí (2,3 ml, 61,0 mmol) v acetonitrilu (6,2 ml). Vzniklá směs se 5 hodin míchá při teplotě místnosti, přefiltruje přes vrstvu Celitu a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu (100 ml). Dichlormethanový roztok se promyje 1M vodným hydroxidem sodným (50 ml) a vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (eluční gradient od 1:1 do 1:2) se získá 2,2 g (60 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě červených krystalů: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,42 (1H, s), 7,42 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,21 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,7 (1H, br s), 3,85 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,86 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,47 (3H, s).

Stupeň 3. 2-[4-(2-Ethyl-7-methyl-6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-{4-[(3-amino-4-methyl-5-nitro--2-pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,03 (1H, s), 7,48 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,4 Hz), 4,38 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,07 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,03 (3H, s), 2,87 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,35 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,13 (3H, t, J=7,4 Hz).

Stupeň 4. 2-[4-(6-Amino-2-ethyl-7-methyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethylpropionát

19.02.04

Suspenze 2-[4-(2-ethyl-7-methyl-6-nitro-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3, 2,5 g, 6,6 mmol), 10% palladia na uhlíku (250 mg, 0,23 mmol) v methanolu (100 ml) se 2 hodiny míchá pod atmosférou vodíku a poté přefiltruje přes vrstvu Celitu. Filtrát se zkoncentruje. Získá se 2,4 g (99 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě hnědého oleje: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,82 (1H, s), 7,41 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,4 Hz, 4,35 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,51 (2H, br.s), 3,03 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,82 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,53 (3H, s), 2,35 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,29 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,44 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 5. 2-(4-{2-Ethyl-7-methyl-6-[(methylsulfonyl)amino]-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl}fenyl)ethylpropionát

K míchanému roztoku 2-[4-(6-amino-2-ethyl-7-methyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 4, 1,0 g, 3,0 mmol) a pyridinu (280 mg, 3,5 mmol) v dichlormethanu (18 ml) se při 0°C přidá methansulfonylchlorid (372 mg, 3,3 mmol). Vzniklá směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti a poté rozloží vodou (10 ml). Vodná směs se extrahuje dichlormethanem (50 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu (eluční gradient 1:1 až 1:2) jako elučního činidla se získá 890 mg (70 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě jantarově zbarveného oleje; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,26 (1H, s), 7,43 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,00 (1H, br.s), 4,35 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,03-3,01 (5H, m), 2,85 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,75 (3H, s), 2,35 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,30 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,14 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 6. N-{2-Ethyl-3-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-7-methyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl}methansulfonamid

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-(4-{2-ethyl-7-methyl-6-[(methylsulfonyl)amino]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl}fenyl)-ethylpropionátu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,22 (1H, s), 7,46 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,52 (1H, br.s), 3,93 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,03 (3H, s), 2,97 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,85 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,76 (3H, s), 1,32 (3H, t, J=7,4 Hz).

Stupeň 7. N-{3-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-7-methyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl}methansulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z N-{2-ethyl-3-[4-(2-hydroxyethyl)-fenyl]-7-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl}methansulfonamidu (ze stupně 6). TLC Rf=0,40 (ethylacetát).

Stupeň 8. N-{3-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-2-ethyl-7-methyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl}methansulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z N-{3-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2--ethyl-7-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl}methansulfonamidu (ze stupně 7). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,26 (1H, s), 7,44 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,1 Hz), 6,65 (1H, br.s), 3,59 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,03 (3H, s), 2,99 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,86 (2H q, J=7,4 Hz), 2,75 (3H, s), 1,31 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 9. N-{3-[4-(2-Aminoethyl)fenyl]-2-ethyl-7-methyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl}methansulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z N-{3-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-2--ethyl-7-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl}methansulfonamidu (ze stupně 8). TLC Rf=0,05 (ethylacetát).

19.02.04

Stupeň 10. 2-Ethyl-7-methyl-3(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-6-[(methylsulfonyl)amino]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z N-{3-[4-(2-aminoethyl)fenyl]-2--ethyl-7-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl}methansulfonamidu (ze stupně 9). Teplota tání: 166°C; MS (ESI) m/z 571,25 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,16 (1H, s), 7,81 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,31-7,18 (6H, m), 6,39 (1H, br.s), 3,48-3,46 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,82-2,71 (7H, m), 2,39 (3H, s), 1,26 (3H, t, J=7,2 Hz).

Příklad 41

6-Kyano-2-ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-([{[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin

Stupeň 1. 6-Hydroxy-2,4-dimethylnikotinonitril

K míchanému roztoku 6-amino-2,4-dimethylnikotinonitrilu (Sato, K.; et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 1969, 42, 2319., 22,4 g, 152 mmol) v 5% vodné kyselině sírové (600 ml) se při 0°C přikape k roztok dusitanu sodného (25,2 g, 365 mmol) ve vodě (100 ml). Vzniklá směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Vyloučená sraženina se odfiltruje. Získá se 10,2 g (45 %) sloučeniny uvedené v nadpisu: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 12,27 (1H, br.s), 6,17 (1H, s), 2,38 (3H, s), 2,20 (3H, s).

Stupeň 2. 6-Hydroxy-2,4-dimethyl-5-nitronikotinonitril

K míchané směsi kyseliny dusičné (dýmavé, 36 ml) a kyseliny sírové (18 ml) se v jedné dávce přidá 6-hydroxy-2,4--dimethylnikotinonitril (ze stupně 1, 9,0 g, 60,8 mmol). Výsledná směs se míchá při teplotě místnosti a po 1 hodině nalije do vody (100 ml). Vodný roztok se zneutralizuje 2M

19.02.04

vodným hydroxidem sodným. Vyloučená sraženina se shromáždí filtrací. Získá se 3,2 g (27 %) sloučeniny uvedené v nadpisu: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 2,28 (3H, s), 2,11 (3H, s).

Stupeň 3. 6-Chlor-2,4-dimethyl-5-nitronikotinonitril

Směs 6-hydroxy-2,4-dimethyl-5-nitronikotinonitrilu (ze stupně 2, 3,2 g, 16,6 mmol) a fosforoxychloridu (20 ml) se 16 hodin míchá při 100°C, poté ochladí a nalije do vody (100 ml). Vodná směs se extrahuje dichlormethanem (3 x 100 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se 2,3 g (66 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě hnědé pevné látky: ^{1}NMR (DMSO-d_6) δ 2,82 (3H, s), 2,52 (3H, s).

Stupeň 4. 6-[4-(2-Hydroxyethyl)anilino]-2,4-dimethyl-5-nitronikotinonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 6-chlor-2,4-dimethyl-5-nitronikotinonitrilu (ze stupně 3) a 4-aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,37 (1H, br.s), 7,51 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,26 (2H, d, J=8,4 Hz), 3,89-3,87 (2H, m), 2,89 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,72 (3H, s), 2,65 (3H, s), 1,46 (1H, t, J=5,8 Hz).

Stupeň 5. 5-Amino-6-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]-2,4-dimethyl-nikotinonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 4 příkladu 1 z 6-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]--2,4-dimethyl-5-nitronikotinonitrilu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,49 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,19 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,98 (1H, br.s), 3,89-3,82 (2H, m), 3,11 (2H, br.s), 2,85 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,58 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,38 (3H, s), 1,44 (1H, t, J=5,6 Hz).

19.02.04

Stupeň 6. 2-[4-(6-Kyano-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 5-amino-6-[4-(2-hydroxyethyl)-anilino]-2,4-dimethylnikotinonitrilu (ze stupně 5) a propionylchloridu. TLC Rf=0,4 (hexan/ethylacetát=1:1).

Stupeň 7. 2-Ethyl-3-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-6-karbonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(6-kyano-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,46 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,2 Hz), 4,01-3,94 (2H, m), 3,49 -3,47 (1H, m), 3,00 (2H, t, J=6,3 Hz), 2,86 (3H, s), 2,83 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,74 (3H, s), 1,32 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 8. 3-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-6-karbonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-ethyl-3-[4-(2-hydroxyethyl)-fenyl]-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-karbonitrilu (ze stupně 7). TLC Rf=0,8 (hexan/ethylacetát=1:1).

Stupeň 9. 3-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-6-karbonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 3-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2--ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-karbonitrilu (ze stupně 8). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,46 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,2 Hz), 3,62 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,02 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,86 (3H, s), 2,82 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,73 (3H, s), 1,31 (3H, t, J=7,6 Hz).

19.02.04

Stupeň 10. 3-[4-(2-Aminoethyl)fenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-karbonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 3-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-karbonitrilu (ze stupně 9). TLC Rf=0,05 (hexan/ethylacetát=1:1).

Stupeň 11. 6-Kyano-2-ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 3-[4-(2-aminoethyl)fenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-karbonitrilu (ze stupně 10). Teplota tání: 133°C; MS (ESI) m/z 517,12 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,78 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,37-7,25 (6H, m), 6,46 (1H, br.s), 3,56-3,54 (2H, m), 2,92 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,85 (3H, s), 2,76 (2H, q, J=6,0 Hz), 2,68 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,29 (3H, t, J=6,2 Hz).

P ř í k l a d 4 2

2-Ethyl-4,6-dimethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin

Stupeň 1. 2-{4-[(2,6-Dimethyl-3-nitro-4-pyridinyl)amino]-fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 4-chlor-2,6-dimethyl-3-nitropyridinu (Tanaka, A.; et al. J. Med. Chem., 1999, 41, 4408) a 4-aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,74 (1H, br.s), 7,31 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,18 (2H, d, J=8,2 Hz) s), 3,95-3,89 (2H, m), 2,91 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,72 (3H, s), 2,36 (3H, s).

19.02.04

Stupeň 2. 2-{4-[(3-Amino-2,6-dimethyl-4-pyridinyl)amino]-fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 4 příkladu 1 z 2-{4-[(2,6-dimethyl-3-nitro-4--pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,19 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,01 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,76 (1H, s), 5,82 (1H, br.s), 3,87 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,18 (2H, br.s), 2,85 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,44 (3H, s,) 2,35 (3H, s).

Stupeň 3. 2-[4-(2-Ethyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin--1-yl)fenyl]ethylpropionát

Směs 2-{4-[(3-amino-2,6-dimethyl-4-pyridinyl)amino]-fenyl}ethanolu (ze stupně 2, 2,4 g, 9,3 mmol), anhydridu kyseliny propionové (13 ml, 101 mmol) a kyseliny propionové (13 ml, 174 mmol) se 16 hodin míchá při 120°C, poté ochladí a zředí 2M vodným hydroxidem sodným. Výsledná směs se extrahuje dichlormethanem (3 x 150 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu (eluční gradient od 20:1 do 10:1) se získá 2,3 g (69 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě hnědého oleje: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,44 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,72 (1H, s), 4,38 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,07 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,88 (3H, s), 2,82 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,56 (3H, s), 2,36 (2H, q, J=7,6 Hz,), 1,29 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,15 (3H, t, J=7,7 Hz).

Stupeň 4. 2-[4-(2-Ethyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin--1-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1H--imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,46 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,26 (2H, d, J=8,1

19.02.04

Hz), 6,73 (1H, s), 4,00 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,88 (3H, s), 2,81 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,54 (3H, s), 1,29 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 5. 1-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H--imidazo[4,5-c]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1H--imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4).
TLC Rf=0,1 (ethylacetát).

Stupeň 6. 1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H--imidazo[4,5-c]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2--ethyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridinu (ze stupně 5).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,46 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,29 (2H, d, J=7,7 Hz), 6,72 (1H, s), 3,62 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,02 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,88 (3H, s), 2,81 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,56 (3H, s), 1,29 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 7. 2-[4-(2-Ethyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin--1-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-2--ethyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridinu (ze stupně 6).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,42 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,26 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,73 (1H, s), 3,08 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,90-2,78 (4H, m), 2,88 (3H, s), 2,56 (3H, s), 1,30 (3H, t, J=7,3 Hz).

Stupeň 8. 2-Ethyl-4,6-dimethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 7). Teplota tání: 143°C; MS (ESI) m/z 492,12 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,77 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,38 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,25 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,20 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,77 (1H, s), 3,58-3,51 (2H, m), 2,92 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,89 (3H, s), 2,79 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,53 (3H, s), 2,38 (3H, s), 1,28 (3H, t, J=7,5 Hz).

P ř í k l a d 4 3

2-Ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[4-(2-Nitroanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 2-chlornitrobenzenu a 4-aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,47 (1H, s), 8,21 (1H, dd, J=1,5, 8,8 Hz), 7,40-7,16 (6H, m), 6,81-6,70 (1H, m), 3,91 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,90 (2H, t, J=6,5 Hz).

Stupeň 2. 2-[4-(2-Aminoanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 4 příkladu 1 z 2-[4-(2-nitroanilino)fenyl]ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,15-6,96 (4H, m), 6,82-6,66 (4H, m), 5,14 (1H, s), 3,80 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,75 (2H, br.s), 2,79 (2H, t, J=6,6 Hz).

Stupeň 3. 2-[4-(2-Ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethyl-propionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[4-(2-aminoanilino)fenyl]ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. MS (EI) m/z 322 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,79 (1H, d, J=7,7 Hz),

19.02.04

7,43 (2H, d, J=8,6 Hz) 7,34-7,06 (5H, m), 4,38 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,07 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,36 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,15 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 4. 2-[4-(2-Ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,81-7,75 (1H, m), 7,45 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,25-7,08 (3H, m), 3,98 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,00 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,26 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 5. 2-[4-(2-Ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 26 z 2-[4-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4). MS (EI) m/z 291 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,81-7,76 (1H, m), 7,43 (2H, d, J=8,3 Hz) 7,40-7,06 (5H, m), 3,62 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,04 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,27 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 6. 2-[4-(2-Ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,80-7,74 (1H, m), 7,45-7,06 (7H, m), 3,06 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,89 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,76 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,26 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 7. 2-Ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,75 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,71 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,39-7,14 (8H, m), 7,07

(1H, d, J=8,8 Hz), 6,68 (1H, br.s), 3,62-3,54 (2H, m), 2,94 (2H, t, J=6,3 Hz) 2,79 (2H, q, J=7,0 Hz), 2,41 (3H, s), 1,33 (3H, t, J=7,0 Hz).

Příklad 44

2-[4-(2-Ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-[4-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4 příkladu 43). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,93 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,85-7,75 (2H, m), 7,40-7,15 (7H, m), 7,08 (1H, d, J=8,8 Hz), 4,77 (1H, br.s) 4,36 (2H, t, J=6,4 Hz),, 3,00 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,78 (2H, q, J=7,0 Hz), 2,44 (3H, s), 1,32 (3H, t, J=7,0 Hz).

Příklad 45

4-Methyl-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[4-(3-Methyl-2-nitroanilino)fenyl]ethanol

Směs 2-nitro-3-methylanilinu (Newman, M. S.; Kannan R. J. Org. Chem., 1976, 41, 3356., 1,9 g, 12,4 mmol), 4-bromfenylethylalkoholu (2,5 g, 12,4 mmol), uhličitanu draselného (1,7 g, 12,4 mmol) a jodidu měďného (230 mg, 1,24 mmol) se umístí do uzavřené zkumavky, kde se 2 hodiny zahřívá na 200°C, poté ochladí a nalije do vody (100 ml). Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (300 ml). Organická vrstva se promyje 2M vodným hydroxidem sodným (100 ml) a vodným chloridem sodným (100 ml), vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (1:1) se získá 700 mg (21 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě oranžového oleje: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,77 (1H,

19.02.04

br.s), 7,09-7,45 (6H, m), 6,69 (1H, d, J=6,3 Hz). 3,83 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,82 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,59 (3H, s).

Stupeň 2. 2-[4-(2-Amino-3-methylanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 26 z 2-[4-(3-methyl-2-nitroanilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,02 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,95 (1H, d, J=7,7 Hz), 6,91 (1H, d, J=7,0 Hz), 6,65 (1H, dd, J=7,0 Hz, 7,7 Hz), 6,62 (2H, d, J=8,2 Hz), 5,15 (1H, br.s), 3,75 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,73 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,19 (3H, s).

Stupeň 3. 2-[4-(2-Ethyl-4-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[4-(2-amino-3-methylanilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. TLC Rf=0,6 (hexan:ethylacetát=1:1).

Stupeň 4. 2-[4-(2-Ethyl-4-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-4-methyl-1H-benz-imidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,41-7,43 (2H, m), 7,29 (2H, d, J=6,4 Hz), 7,07 (2H, d, J=6,4 Hz), 6,91-6,94 (1H, m), 3,97 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,99 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,84 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,71 (3H, s), 1,27 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 5. 1-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-4-methyl-1H-benz-imidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-4-methyl-1H-benz-

imidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,43 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,07-7,09 (2H, m), 6,90-6,95 (1H, m), 3,81 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,19 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,84 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,72 (3H, s), 1,27 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 6. 2-[4-(2-Ethyl-4-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2--ethyl-4-methyl-1H-benzimidazolu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,43 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,05-7,09 (2H, m), 6,90-6,94 (1H, m), 3,61 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,84 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,72 (3H, s), 1,27 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 7. 2-[4-(2-Ethyl-4-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-4-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,40 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,28 (2H, d, 8,3 Hz), 7,04-7,11 (2H, m) 6,86-6,95 (1H, m), 3,07 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,87 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,84 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,71 (3H, s), 1,27 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 8. 2-Ethyl-4-methyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-4-methyl-1H--benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 7). MS (ESI) m/z 477 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,65 (2H, d, J=7,7 Hz), 7,33-7,41 (4H, m 7,15 (2H, d, J=7,7 Hz), 7,01-7,07 (2H, m), 6,86

(1H, d, J=6,8 Hz), 3,19 (2H, br.s), 2,68-2,74 (4H, m), 2,56 (3H, s), 2,28 (3H, s), 1,21 (3H, t, J=7,1 Hz); IR (KBr) ν_{max} 3390, 1602, 1519 1429,1230, 1130, 1085 cm^{-1}.

P ř í k l a d 4 6

Sodná sůl 4-methyl-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 2-ethyl-4-methyl-1-(4-{2-[({[(4-methyl-fenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benz-imidazolu (z příkladu 45). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,65 (2H, d, J =7,7 Hz), 7,33-7,41 (4H, m), 7,15 (2H, d, J=7,7 Hz), 7,01-7,07 (2H, m), 6,86 (1H, d, J=6,8 Hz), 3,19 (2H, br.s), 2,68-2,74 (4H, m), 2,56 (3H, s), 2,28 (3H, s), 1,21 (3H, t, J=7,1 Hz); IR (KBr) ν_{max} 3390, 1602, 1519, 1429, 1230, 1130, 1085 cm^{-1}.

P ř í k l a d 4 7

2-Ethyl-5-methyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[(4-methyl-2-nitroanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 45 z 4-methyl-2-nitroanilinu a 4-jod-fenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,35 (1H, br.s), 8,00 (1H, s), 7,33-7,09 (6H, m), 3,91-3,89 (2H, m), 2,89 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,30 (3H, s).

Stupeň 2. 2-[(2-Amino-4-methylanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-[(4-methyl-2-nitroanilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,05 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,98 (1H, d, J=7,7 Hz), 6,67-6,64 (3H, m), 6,58-

19.02.04

6,55 (1H, m), 5,06 (1H, br.s), 3,80-3,78 (4H, m), 2,77 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,28 (3H, s).

Stupeň 3. 2-[4-(2-Ethyl-5-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[(2-amino-4-methylanilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. TLC Rf=0,33 (hexan/ethylacetát=2:1).

Stupeň 4. 2-[4-(2-Ethyl-5-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,55 (1H, s), 7,43 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,99-6,95 (2H, m), 3,99 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,00 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,7 Hz), 2,47 (3H, s), 1,32 (3H, t, J=7,7 Hz)

Stupeň 5. 2-[4-(2-Ethyl-5-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 26 z 2-[4-(2-ethyl-5-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4). TLC Rf=0,74 (hexan/ethylacetát=1:1).

Stupeň 6. 2-[4-(2-Ethyl-5-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,55 (1H, s), 7,43 (2H, d, J=8,2 Hz,), 7,29 (2H, d, J=8,2

Hz,), 7,01-6,95 (2H, m), 4,85 (2H, br.s), 3,30-3,25 (2H, m), 3,16-3,11 (2H, m), 2,76 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,45 (3H, s), 1,31 (3H, t, J=7,6 Hz,).

Stupeň 7. 2-Ethyl-5-methyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,76 (2H, d, J=8,4 Hz,), 7,42-7,36 (6H, m), 7,00-6,91 (2H, m), 6,53-6,49 (1H, m), 3,29-3,24 (2H, m), 2,79-2,65 (4H, m), 2,40 (3H, s), 2,33 (3H, s), 1,20 (3H, t, J=7,4 Hz).

Příklad 48

Sodná sůl 2-ethyl-5-methyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 2-ethyl-5-methyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino}ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu (z příkladu 47). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,60 (2H, d, J=7,7 Hz,), 7,42-7,33 (5H, m), 7,13 (2H, d, J=7,7 Hz), 6,96 (2H, m), 3,16 (2H, m), 2,71-2,66 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,27 (3H, s), 1,20 (3H, t, J=7,5 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1599, 1514, 1285, 1232, 1130, 1086 cm^{-1}.

Příklad 49

2-Butyl-5-methyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]butyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[4-(2-Butyl-5-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpentanoát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[(2-amino-4-methylanilino)-

19.02.04

fenyl]ethanolu (ze stupně 2 příkladu 47) a pentanoylchloridu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,56-7,55 (1H, m), 7,43-7,40 (2H, m), 7,29-7,26 (2H, m), 7,0-6,94 (2H, m), 4,38 (2H, t, J=6,9 Hz,), 3,06 (2H, t, J=6,9 Hz,), 2,75 (2H, t, J=7,4 Hz,), 2,47 (3H, s), 2,33 (2H, t, J=7,4 Hz,), 1,80-1,55 (4H, m), 1,41-1,23 (4H, m), 0,94-0,83 (6H, m)

Stupeň 2. 2-[4-(2-Butyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-butyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpentanoátu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,55 (1H, s), 7,44 (2H, d, J=8,2 Hz,), 7,27 (2H, d, J=8,2 Hz,), 7,02-6,95 (2H, m), 3,99 (2H, t, J=6,6 Hz,), 3,01 (2H, t, J=6,6 Hz,), 2,75 (2H, t, J=7,3 Hz,), 2,47 (3H, s), 1,79-1,68 (2H, m), 1,36-1,23 (2H, m), 0,85 (3H, t, J=7,3 Hz).

Stupeň 3. 2-[4-(2-Butyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 26 z 2-[4-(2-butyl-6-methyl-1H--benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,56 (1H, s), 7,42 (2H, d, J=8,4 Hz,), 7,29 (2H, d, J=8,4 Hz,), 7,03-6,95 (2H, m), 3,61 (2H, t, J=6,9 Hz,), 3,01 (2H, t, J=6,9 Hz,), 2,75 (2H, t, J=7,3 Hz,), 2,47 (3H, s), 1,80-1,68 (2H, m), 1,37-1,26 (2H, m), 0,85 (3H, t, J=7,3 Hz,).

Stupeň 3. 2-[4-(2-Butyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(2-butyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,55 (1H, s), 7,40 (2H, d, J=8,3 Hz,), 7,26 (2H, d, J=8,3

Hz,), 7,0-6,94 (2H, m), 3,15 (2H, t, J=7,3 Hz,), 2,98 (2H, t, J=7,3 Hz,), 2,74 (2H, t, J=7,7 Hz,), 2,46 (3H, s), 1,77-1,67 (2H, m), 1,35-1,28 (2H, m), 0,84 (3H, t, J=7,7 Hz).

Stupeň 4. 2-Butyl-5-methyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(2-butyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,76 (2H, d, J=8,2 Hz,), 7,54 (1H, m), 7,31-7,21 (6H, m), 7,03-6,95 (2H, m), 6,67-6,63 (1H, m), 3,61-3,54 (2H, m), 2,91 (2H, t, J=7,1 Hz,), 2,73 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,47 (3H, s), 2,40 (3H, s), 1,76-1,65 (2H, m), 1,36-1,28 (2H, m), 0,83 (3H, t, J=7,3 Hz)

Příklad 50

Sodná sůl 2-butyl-5-methyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]butyl}fenyl)-1H-benzimidazolu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 2-butyl-5-methyl-1-(4-{2-[({[(4-methyl-fenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benz-imidazolu (z příkladu 49). Teplota tání: 130 až 140°C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,59 (2H, d, J=7,8 Hz,), 7,40-7,31 (5H, m), 7,11 (2H, d, J=7,8 Hz,), 6,98-6,92 (2H, m), 3,15 (2H, m), 2,71-2,66 (4H, m), 2,39 (3H, s 2,26 (3H, s), 1,67-1,57 (2H, m), 1,31-1,21 (2H, m), 0,79 (3H, t, J=7,5 Hz,); IR (KBr) ν_{max} 1599, 1514, 1400, 1130, 1086 cm^{-1}.

Příklad 51

6-Methyl-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[4-(5-Methyl-2-nitroanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 2-fluor-4-methylnitrobenzenu a 4--aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,51 (1H, br.s), 8,10 (1H, d, J=8,8 Hz,), 7,20-7,31 (4H, m), 6,98 (1H, s), 6,58 (1H, d, J=8,4 Hz,), 3,91 (2H, t, J=6,4 Hz,), 2,89 (t, J=6,4 Hz,), 2,27 (3H, s).

Stupeň 2. 2-[4-(2-Amino-5-methylanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 26 z 2-[4-(5-methyl-2-nitroanilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,07 (2H, d, J=8,3 Hz,), 6,93 (1H, s), 6,81 (1H, d, J=8,1 Hz,), 6,70-6,72 (3H, m), 3,81 (2H, t, J=6,4 Hz,), 3,61 (2H, br.s), 2,78 (2H, t, J=6,4 Hz,), 2,22 (3H, s).

Stupeň 3. 2-[4-(2-Ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[4-(2-amino-5-methylanilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,64 (1H, d, J=8,3 Hz,), 7,42 (2H, d, J=8,0 Hz,), 7,28 (2H, d, J=8,0 Hz, (7,08 (1H, d, J=8,3 Hz,), 6,87 (1H, s), 4,38 (2H, t, J=6,9 Hz,), 3,06 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,76 (2H, q, J=7,5 Hz,), 2,41 (3H, s), 2,36 (2H, q, J=7,7 Hz,), 1,35 (3H, t, J=7,5 Hz,), 1,15 (3H, t, J=7,7 Hz).

Stupeň 4. 2-[4-(2-Ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-6-methyl-1H--benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,64 (1H, d, J=8,1 Hz,), 7,45 (2H, d, J=8,1 Hz,), 7,19-7,30 (2H, m), 7,08 (1H, d, J=8,1 Hz,), 6,88 (1H, s), 3,99

(2H, t, J=6,6 Hz,), 3,00 (2H, t, J=6,6 Hz,), 2,77 (2H, q, J=7,6 Hz,), 2,40 (3H, s), 1,33 (3H, t, J=7,6 Hz,).

Stupeň 5. 1-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-6-methyl-1H--benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,65 (1H, d, J=8,2 Hz,), 7,43 (2H, d, J=8,2 Hz,), 7,31 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,07 (1H, d, J=8,2 Hz,), 6,88 (1H, s), 3,82 (2H, t, J=7,0 Hz,), 3,19 (2H, t, 7,0 Hz,) 2,77 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,41 (3H, s), 1,33 (3H, t, J=7,6 Hz,).

Stupeň 6. 2-[4-(2-Ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2--ethyl-6-methyl-1H-benzimidazolu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,64 (1H, d, J=8,2 Hz,), 7,43 (2H, d, J=8,2 Hz,), 7,31 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,08 (1H, d, J=8,2 Hz,), 6,87 (1H, s), 3,62 (2H, t, J=7,0 Hz,), 3,01 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,6 Hz,), 2,37 (3H, s), 1,33 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 7. 2-[4-(2-Ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,64 (1H, d, J=8,3 Hz,), 7,40 (2H, d, J=8,2 Hz,), 7,28 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,07 (1H, d, J=8,3 Hz,), 6,88 (1H, s), 3,07 (2H, br.s), 2,87 (2H, t, J=6,8 Hz,), 2,76 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,40 (3H, s), 1,33 (3H, t, J=7,6 Hz,).

Stupeň 8. 6-Methyl-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-6-methyl-1H--benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 7). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,73 (2H, d, J=8,3 Hz,), 7,66 (1H, d, J=8,0 Hz,), 7,27-7,38 (6H, m), 7,09 (1H, d, J=8,0 Hz,), 6,88 (1H, s), 3,59-3,63 (2H, m), 2,95 (2H, t, J=6,6 Hz,), 2,77 (2H, q, j=7,5 Hz), 2,41 (3H, s), 2,39 (3H, s), 1,33 (3H, t, J=7,5 Hz,).

Příklad 52

Sodná sůl 6-methyl-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 6-methyl-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methyl-fenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benz-imidazolu (z příkladu 51). Teplota tání: 151 až 165°C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,64 (2H, d, J=8,0 Hz,), 7,51 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,33-7,42 (4H, m), 7,15 (2H, d, J=8,0 Hz,), 7,02 (1H, dd, J=1,4 Hz,, 8,2 Hz,), 6,87 (1H, s) 3,18 (2H, br.s), 2,65-2,78 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,78 (3H, s), 1,21 (3H, t, J=7,6 Hz,).

Příklad 53

7-Methyl-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[4-(2-methyl-6-nitroanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 45 z 6-methyl-2-nitroanilinu a 4--bromfenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,28 (1H, br.s), 7,96 (1H, d, J=8,4 Hz,), 7,39-7,44 (1H, m), 7,02-7,12 (3H, m), 6,72

(2H, d, J=8,4 Hz,), 3,82 (2H, t, J=6,5 Hz,), 2,81 (2H, t, J=6,5 Hz,), 2,08 (3H, s).

Stupeň 2. 2-[4-(2-Amino-6-methylanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 26 z 2-[4-(2-methyl-6-nitroanilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 6,97-7,03 (3H, m), 6,66 (2H, d, J=7,6 Hz,), 6,52 (2H, d, J=7,6 Hz), 4,97 (1H, br.s), 3,86 (2H, br.s), 3,79 (2H, t, J=6,4 Hz,), 2,76 (2H, t, J=6,4 Hz,), 2,16 (3H, s).

Stupeň 3. 2-[4-(2-Ethyl-7-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[4-(2-amino-6-methylanilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. TLC Rf=0,6 (hexan:ethylacetát=1:1).

Stupeň 4. 2-[4-(2-Ethyl-7-methyl-1-H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-7-methyl-1H-benz-imidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,63 (1H, d, J=8,0 Hz,), 7,38-7,41 (2H, m), 7,26-7,31 (2H, m), 7,14 (1H, dd, J=7,4 Hz, 8,0 Hz,), 6,91 (1H, d, J=7,4 Hz,), 3,98 (2H, t, J=6,6 Hz,), 3,01 (2H, t, J=66 Hz), 2,63 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,89 (3H, s), 1,31 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 5. 1-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-7-methyl-1H--benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-7-methyl-1H-benz-imidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ

7,64 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,26-7,39 (4H, m), 7,14 (1H, dd, J=7,4 Hz, 8,1 Hz), 6,91 (1H, d, J=7,4 Hz), 3,81 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,19 (2H, d, J=7,2 Hz), 2,63 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,88 (3H, s), 1,32 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 6. 2-[4-(2-Ethyl-7-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2--ethyl-7-methyl-1H-benzimidazolu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,64 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,39 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,14 (1H, dd, J=7,4 Hz, 8,1 Hz), 6,91 (1H, d, J=8,1 Hz), 3,61 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,02 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,63 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,89 (3H, s), 1,31 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 7. 2-[4-(2-Ethyl-7-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-7-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,64 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,36 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,14 (1H, dd, J=7,5 Hz, 7,9 Hz), 6,91 (1H, d, J=7,5 Hz), 3,06 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,87 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,63 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,89 (3H, s), 1,32 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 8. 2-Ethyl-7-methyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl]fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-7-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 7). MS (ESI) m/z 477 $(M+H)^+$, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,75 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,62 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,28-7,33 (5H, m), 7,14 (2H, d, J=7,6 Hz), 6,91 (1H, d, J=7,9 Hz), 6,72 (1H, br.s), 3,58 (2H, d, J=6,8 Hz),

2,93 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,62 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,41 (3H, s), 1,86 (3H, s) 1,29 (3H, t, J=7,6 Hz).

Příklad 54

Sodná sůl 7-methyl-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 2-ethyl-7-methyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu (z příkladu 53). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,63 (2H, d, J=7,4 Hz), 7,47 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,36 (4H, s), 7,15 (2H, d, J=7,7 Hz), 7,06 (1H, dd, J=7,2 Hz, 8,1 Hz), 6,87 (1H, d, J=7,2 Hz), 5,99 (1H, br.s), 3,16 (2H, br.s), 2,76 (2H, br.s), 2,52 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,28 (3H, s), 1,82 (3H, s), 1,19 (3H, t, J=7,6 Hz); IR (KBr) ν_{max} 3400, 1610, 1525, 1290, 1132, 1095, 820, 751 cm^{-1}.

Příklad 55

4-Chlor-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[4-(3-Chlor-2-nitroanilino)fenyl]ethanol

Směs 2,6-dichlornitrobenzenu (Norman, M. H.; Chen, N.; et al., PCT přihláška WO 9940091 (1999)., Spada, A. P.; Fink, C. A.; Myers, M. R. PCT přihláška WO 9205177 (1992); 6,3 g, 32,8 mmol), 4-aminofenylethylalkoholu (4,9 g, 36 mmol) a octanu sodného (3,2 g, 39,3 mmol) se umístí do uzavřené zkumavky, poté 3 hodiny zahřívá na 160°C, ochladí a nalije do vody (100 ml). Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (300 ml). Organická vrstva se promyje 2M vodným hydroxidem sodným (100 ml) a vodným chloridem sodným (100 ml), vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (1:1) jako

elučního činidla se získá 4,57 g (72 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě červeného oleje: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,09-7,28 (6H, m), 6,91 (1H, dd, J=2,0, 7,1 Hz), 3,87 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,86 (2H, t, J=6,6 Hz).

Stupeň 2. 2-[4-(2-Amino-3-chloranilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-[4-(3-chlor-2-nitroanilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,06-7,10 (3H, m), 7,00 (1H, dd, J=1,0 Hz, 7,9 Hz), 6,62-6,73 (3H, m), 5,16 (1H, br.s), 4,14 (2H, br.s), 3,81 (2H, t, J=6,1 Hz), 2,77 (2H, t, J=6,1 Hz).

Stupeň 3. 2-[4-(4-Chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[4-(2-amino-3-chloranilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. TLC Rf=0,5 (hexan:ethylacetát=1:1).

Stupeň 4. 2-[4-(4-Chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(4-chlor-2-ethyl-1H-benz-imidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,45 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,26-7,31 (3H, m), 7,09 (1H, d, J=7,9 Hz), 6,96 (1H, dd, J=0,9 Hz, 7,9 Hz), 3,99 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,00 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,84 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,30 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 5. 4-Chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benz-imidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(4-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,45 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,27 (1H, s), 7,10 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,98 (1H, d, J=8,1 Hz), 3,81 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,19 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,84 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,31 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 6. 2-[4-(4-Chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 4-chlor-1-[4-(2-chlorethyl)-fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazolu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,45 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,29-7,33 (3H, m), 7,10 (1H, dd, J=8,1 Hz, 7,7 Hz), 6,96 (1H, d, J=7,7 Hz), 3,62 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,02 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,84 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,30 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 7. 2-[4-(4-Chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z 2-[4-(4-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,42 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,29-7,33 (3H, m), 7,09 (1H, dd, J=7,7 Hz, 7,9 Hz), 7,99 (1H, d, J=7,9 Hz), 3,07 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,87 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,85 (2H, q, J=7,6 Hz) 1,30 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 8. 4-Chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(4-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 7). MS (ESI) m/z 498

19.02.04

$(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,73 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,28-7,38 (7H, m), 7,09 (1H, d, J=7,9 Hz), 6,97 (1H, d, J=7,9 Hz), 6,69 (1H, br.s), 3,58 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,94 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,83 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,40 (3H, s), 1,31 (3H, t, J=7,5 Hz).

P ř í k l a d 5 6

Sodná sůl 4-chlor-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 4-chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu (z příkladu 54). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,62 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,41 (4H, s), 7,29 (1H, d, J=6,6 Hz), 7,12-7,18 (3H, m), 7,02-7,04 (1H, m), 3,18 (2H, br.s), 2,70-2,79 (4H, m), 2,27 (3H, s), 1,23 (3H, t, J=7,4 Hz); IR (KBr) ν_{max} 3385, 1602, 1519, 1433, 1174, 1130, 1085, 813 cm^{-1}.

P ř í k l a d 5 7

5-Chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[4-(4-Chlor-2-nitroanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 2,5-dichlornitrobenzenu a 4-aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,42 (1H, s), 8,20 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,35-7,10 (6H, m), 3,96-3,85 (2H, m), 2,91 (2H, t, J=7,0 Hz).

Stupeň 2. 2-[4-(2-Amino-4-chloranilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 6 z 2-[4-(4-chlor-2-nitroanilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,30-7,05 (4H,

m), 6,83-6,62 (3H, m), 5,15 (1H, br.s), 3,86-3,75 (2H, m,), 3,75 (2H, br.s), 2,77 (2H, t, J=7,0 Hz).

Stupeň 3. 2-[4-(5-Chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[4-(2-amino-4-chloranilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,75 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,43 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,15 (1H, dd, J=2,0, 8,6 Hz), 6,99 (1H, d, J=8,6 Hz), 4,38 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,07 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,78 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,36 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,24 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,15 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 4. 2-[4-(5-Chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(5-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,75 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,46 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,15 (1H, dd, J=2,0, 8,6 Hz), 7,00 (1H, d, J=8,6 Hz), 3,99 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,00 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,78 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,26 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 5. 2-[4-(5-Chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 26 z 2-[4-(5-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4). MS (EI) m/z 325 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,75 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,15 (1H, dd, J=2,0, 8,6 Hz), 6,99 (1H, d, J=8,6 Hz), 3,62 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,02 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,78 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,26 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 6. 2-[4-(5-Chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z 2-[4-(5-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,75 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,41 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,14 (1H, dd, J=2,0, 8,6 Hz), 6,99 (1H, d, J=8,6 Hz), 3,08 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,86 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 7. 5-Chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(5-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,76 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,72 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,39 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,17 (1H, dd, J=8,6, 1,8 Hz), 7,00 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,73 (1H, br.s), 3,59-3,53 (2H, m), 2,94 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,81 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,5 Hz).

P ř í k l a d 5 8

2-[4-(5-Chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-[4-(5-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4 příkladu 57). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,92 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,74 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,23 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,16 (1H, dd, J=8,5, 2,0 Hz), 6,99 (1H, d, J=8,5 Hz), 4,74 (1H, br.s), 4,37 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,75 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,33 (3H, t, J=7,6 Hz).

Příklad 59

6-Chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[(5-Chlor-2-nitroanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 2,4-dichlornitrobenzenu a 4-aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,52 (1H, br.s), 8,16 (1H, d, J=9,2H), 7,33 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,13 (1H, d, J=2,2 Hz), 6,71 (1H, dd, J=9,2, 2,2 Hz), 3,92 (q, 2H, J=6,4 Hz), 2,92 (t, 2H, J=6,4 Hz).

Stupeň 2. 2-[(2-Amino-5-chloranilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-[(5-chlor-2-nitroanilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,12-7,09 (3H, m), 6,92 (1H, dd, J=8,4, 2,4 Hz), 6,78-6,70 (3H, m), 5,16 (1H, br.s), 3,83 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,81 (2H, t, J=6,6 Hz).

Stupeň 3. 2-[4-(6-Chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[(2-amino-5-chloranilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,67 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,44 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,22 (1H, dd, J=8,4, 2,0 Hz), 7,07 (1H, d, J=2,0 Hz), 4,38 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,07 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,36 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,15 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 4. 2-[4-(6-Chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(6-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,67 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,46 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,30-7,26 (3H, m), 7,22 (1H, dd, J=8,6, 2,2 Hz), 7,08 (1H, d, J=2,0 Hz), 3,99 (2H, q, J=6,4 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,78 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,72 (1H, t, J=5,6 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 5. 2-[4-(6-Chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenylethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 26 z 2-[4-(6-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4). MS (EI) m/z 325 (M^+).

Stupeň 6. 2-[4-(6-Chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(6-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,67 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,41 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,31-7,19 (3H, m), 7,12 (1H, d, J=2,0 Hz), 4,66 (2H, br.s), 3,23-3,17 (2H, m), 3,08-3,04 (2H, m), 2,75 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,33 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 7. 6-Chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(6-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,74 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,67 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,37 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,30-7,20 (6H, m), 7,05 (1H, d, J=2,0 Hz), 6,73

(1H, m), 3,62-3,55 (2H, m), 2,93 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,77 (2H, t, J=7,5 Hz), 1,32 (3H, t, J=7,5 Hz).

Příklad 60

Sodná sůl 6-chlor-2-ethyl-1-(4-[2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 6-chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu (z příkladu 59). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,64 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,59 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,38 (4H, m), 7,38 (4H, m), 7,22 (1H, dd, J=8,6, 2,0 Hz), 7,11 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,05 (1H, d, J=2,0 Hz), 3,15 (2H, m) 2,74-2,66 (4H, m), 2,25 (3H, s), 1,21 (3H, t, J=7,4 Hz); IR (KBr) ν_{max}1601, 1516, 1398, 1178, 1130, 1084 cm^{-1}.

Příklad 61

4-(6-Chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-[4-(6-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4 příkladu 59). Teplota tání: 183 až 187°C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,75 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,66 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,43 (4H, s), 7,40 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,24 (1H, dd, J=8,6, 2,0 Hz), 7,03 (1H, d, J=2,0 Hz), 4,27 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,95 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,70 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,34 (3H, s), 1,22 (3H, t, J=7,5 Hz); IR(KBr) ν_{max} 1744, 1516,1352, 1225, 1165 cm^{-1}.

Příklad 62

2-Butyl-6-chlor-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]butyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[4-(2-Butyl-6-chlor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpentanoát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[(2-amino-5-chloranilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 2 příkladu 59) a pentanoylchloridu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,66 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,44 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,22 (1H, dd, J=8,4, 2,0 Hz), 7,06 (1H, d, J=2,0 Hz), 4,38 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,07 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,74 (2H, t, J=7,7 Hz), 2,33 (2H, t, J=7,5 Hz), 1,81-1,70 (2H, m), 1,66-1,56 (2H, m,), 1,40-1,28 (4H, m), 0,94-0,84 (6H, m).

Stupeň 2. 2-[4-(2-Butyl-6-chlor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-butyl-6-chlor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpentanoátu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,66 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,46 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,29-7,26 (2H, m)m 7,22 (1H, dd, J=8,6, 2,0 Hz), 7,07 (1H, d, J=2,0 Hz), 4,00 (2H, q, J=6,4 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,75 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,24-2,19 (1H, m), 1,81-1,71 (2H, m), 1,37-1,26 (2H, m), 0,87 (3H, t, J=7,3 Hz)

Stupeň 3. 2-[4-(2-Butyl-6-chlor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 4 příkladu z 2-[4-(2-butyl-6-chlor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,66 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,22 (1H, dd, J=8,6, 2,0 Hz), 7,07 (1H, d, J=2,0 Hz), 3,62 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,02 (2H, d, J=7,0 Hz), 2,74 (2H, t, J=7,5 Hz), 1,80-1,70 (2H, m), 1,40-1,26 (2H, m), 0,86 (2H, t, J=7,3 Hz)

Stupeň 3. 2-[4-(2-Butyl-6-chlor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(2-butyl-6-chlor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,66 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,43 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,21 (1H, dd, J=8,6, 2,0 Hz), 7,08 (1H, d, J=2,0 Hz), 3,11 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,91 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,74 (2H, t, J=7,4 Hz), 1,81-1,70 (2H, m), 1,41-1,27 (2H, m), 0,86 (3H, t, J=7,4 Hz)

Stupeň 4. 2-Butyl-6-chlor-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(2-butyl-6-chlor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,75 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,66 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,38 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,30-7,20 (6H, m), 7,05 (1H, d, J=2,0 Hz), 6,77-6,72 (1H, m), 3,61-3,55 (2H, m),2,96-2,92 (2H, m), 2,74 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,39 (3H, s), 1,78-1,67 (2H, m), 1,35-1,26 (2H, m), 0,84 (3H, t, J=7,3 Hz).

P ř í k l a d 6 3

Sodná sůl 2-butyl-6-chlor-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]butyl}fenyl)-1H-benzimidazolu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 2-butyl-6-chlor-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu (z příkladu 62). Teplota tání: 137 až 145°C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,65-7,63 (1H, m), 7,59 (2H, d, J=7,8 Hz), 7,38 (4H, s), 7,23-7,20 (1H, m), 7,12 (2H, d, J=7,8 Hz), 7,04 (1H, s), 3,15 (2H, m), 2,72-2,67 (4H, m), 2,26 (3H, s), 1,66-1,61

(2H, m), 1,29-1,22 (2H, m), 0,79 (3H, t, J=7,5 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1603, 1520, 1458, 1396, 1130, 1086 cm^{-1}.

P ř í k l a d 6 4

7-Chlor-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[4-(2-Chlor-6-nitroanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 2,3-dichlornitrobenzenu a 4-aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,11 (1H, br.s), 8,00 (1H, dd, J=1,5 Hz, 8,5 Hz), 7,61 (1H, dd, J=1,5 Hz, 7,9 Hz), 7,12 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,03 (1H, dd, J=7,9 Hz, 8,5 Hz), 6,80 (2H, d, J=8,4 Hz), 3,82 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,81 (2H, d, J=6,6 Hz).

Stupeň 2. 2-[4-(2-Amino-6-chloranilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-[4-(2-cloro-6-nitroanilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,04 (2H, d, J=7,8 Hz), 6,97 (1H, dd, J=7,9 Hz, 8,0 Hz), 6,82 (1H, dd, J=1,5 Hz, 7,9 Hz), 6,66 (1H, dd, J=1,5 Hz, 8,0 Hz), 6,59 (2H, d, J=7,8 Hz), 5,36 (1H, br.s), 3,94 (2H, br.s), 3,78 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,75 (2H, d, J=6,6 Hz).

Stupeň 3. 2-[4-(7-Chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[4-(2-amino-6-chloranilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. TLC Rf=0,6 (hexan:ethylacetát=1:1).

Stupeň 4. 2-[4-(7-Chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-amino-6-chloranilino)-fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,68 (1H, dd, J=1,9 Hz, 7,0 Hz), 7,39 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,11-7,20 (2H, m), 3,97 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,65 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,32 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 5. 7-Chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(7-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,69 (1H, dd, J=2,2 Hz, 7,1 Hz), 7,37 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,11-7,17 (2H, m), 3,81 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,19 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,65 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,33 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 6. 2-[4-(7-Chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 7-chlor-1-[4-(2-chlorethyl)-fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazolu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,69 (1H, dd, J=1,8 Hz, 7,4 Hz), 7,38 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,11-7,28 (2H, m), 3,60 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,02 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,64 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,32 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 7. 2-[4-(7-Chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z 2-[4-(7-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ

7,69 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,11-7,19 (2H, m), 3,06 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,88 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,65 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,33 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 8. 7-Chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(7-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 7). MS (ESI) m/z 498 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,74 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,69 (1H, dd, J=1,9 Hz, 7,4 Hz), 7,29-7,32 (6H, m), 7,11-7,20 (2H, m), 6,72 (1H, br.s), 3,59 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,93 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,64 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,42 (3H, s), 1,31 (3H, t, J=7,6 Hz).

P ř í k l a d 6 5

Sodná sůl 7-chlor-2-ethyl-3-(4-[2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 7-chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu (z příkladu 64). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,62-7,64 (3H, m), 7,31-7,39 (4H, m), 7,14-7,20 (4H, m), 6,00 (1H, br.s), 3,17 (2H, br.s), 2,75 (2H, br.s), 2,55 (2H, q, J=7,8 Hz), 2,29 (3H, s), 1,21 (3H, t, J=7,8 Hz); IR (KBr) ν_{max} 3380, 2891, 1605, 1520, 1425, 1285, 1126, 1075, 798 cm^{-1}.

P ř í k l a d 6 6

5-Fluor-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[4-(4-Fluor-2-nitroanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 2,5-difluornitrobenzenu a 4-aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,32 (1H, s), 7,88-7,93 (1H, m), 7,11-7,30 (5H, m), 3,90 (2H, t, J=6,2 Hz), 2,90 (2H, t, J=6,2 Hz).

Stupeň 2. 2-[4-(2-Amino-4-fluoranilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 26 z 2-[4-(4-fluor-2-nitroanilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 6,98-7,06 (3H, m), 6,60 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,49 (1H, dd, J=2,8 Hz, 12,8 Hz), 6,41 (1H, dd, J=2,8 Hz, 8,4 Hz), 4,99 (1H, br.s), 3,94 (2H, br.s), 3,79 (2H, t, J=6,4 Hz).

Stupeň 3. 2-[4-(2-Ethyl-5-fluor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[4-(2-amino-4-fluoranilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. MS (EI) m/z 340 (M^+).

Stupeň 4. 2-[4-(2-Ethyl-5-fluor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-amino-4-fluoranilino)-fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,40-7,47 (3H, m), 7,28 (2H, d, J=8,0 Hz), 6,88-7,02 (2H, m), 3,98 (2H, t, J=6,3 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,3 Hz), 2,78 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 5. 1-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-5-fluor-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5-fluor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,42-7,46 (3H, m), 7,31 (2H, d, J=8,1 Hz), 6,89-7,02 (2H, m), 3,81 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,19 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,78 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 6. 2-[4-(2-Ethyl-5-fluor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2--ethyl-5-fluor-1H-benzimidazolu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,43-7,45 (3H, m), 7,31 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,89-7,02 (2H, m), 3,62 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 7. 2-[4-(2-Ethyl-5-fluor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5-fluor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,40-7,46 (3H, m), 7,27-7,29 (2H, m), 6,87-6,99 (2H, m), 3,06 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,87 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,78 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 8. 5-Fluor-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5-fluor-1H--benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 7). MS (ESI) m/z 481 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,73 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,35-7,45 (3H, m), 7,24-7,29 (4H, m), 6,87-7,00 (2H, m), 6,73 (1H,

19.02.04

br.s), 3,57 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,39 (3H, s), 1,31 (3H, t, J=7,6 Hz).

Příklad 67

Sodná sůl 5-fluor-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 5-fluor-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methyl-fenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimi-dazolu (z příkladu 66). Teplota tání: 135 až 146°C; MS (ESI) m/z 481 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,62 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,39-7,48 (5H, m), 6,97-7,15 (4H, m), 5,92 (1H, br.s), 2,67-2,76 (4H, m), 2,51 (2H, d, br.s), 2,27 (3H, s), 1,23 (3H, t, J=7,6Hz).

Příklad 68

2-Butyl-6-fluor-1-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[4-(5-Fluor-2-nitroanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 2,4-difluornitrobenzenu a 4-aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,61 (1H, br.s), 8,26 (1H, dd, J=6,1, 9,5 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,22 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,78 (1H, dd, J=2,6, 11,3 Hz), 6,47 (1H, ddd, J=2,2, 7,2, 9,7 Hz), 3,91 (2H, dt, J=6,2, 6,2 Hz), 2,91 (2H, t, J=6,4 Hz), 1,52 (1H, t, J=5,7 Hz).

Stupeň 2. 2-[4-(2-Amino-5-fluoranilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-[4-(5-fluor-2-nitroanilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,12 (2H, d,

J=8,4 Hz), 6,87 (1H, dd, J=2,7, 10,1 Hz), 6,83 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,72 (1H, dd, J=5,7, 8,6 Hz), 6,63 (1H, ddd, J=2,7, 8,4, 8,4 Hz), 5,30 (1H, s), 3,83 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,80 (2H, t, J=6,4 Hz).

Stupeň 3. 2-[4-(2-Butyl-6-fluor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpentanoát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[4-(2-amino-5-fluoranilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 2) a pentanoylchloridu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,67 (1H, dd, J=4,8, 8,8 Hz), 7,44 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,04-6,95 (1H, m), 6,76 (1H, dd, J=2,6, 8,8 Hz), 4,38 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,07 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,74 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,33 (2H, t, J=7,7 Hz), 1,81-1,55 (4H, m), 1,42-1,25 (4H, m), 6,91 (3H, t, J=7,3 Hz), 0,87 (3H, t, J=7,3 Hz).

Stupeň 4. 2-[4-(2-Butyl-6-fluor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-butyl-6-fluor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpentanoátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,67 (1H, dd, J=4,8, 8,8 Hz), 7,46 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,99 (1H, ddd, J=2,4, 9,0, 9,5 Hz), 4,10-3,85 (2H, m), 3,01 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,74 (2H, t, J=7,7 Hz), 1,84-1,69 (2H, m), 1,41-1,27 (2H, m), 0,87 (3H, t, J=7,3 Hz).

Stupeň 5. 2-[4-(2-Butyl-6-fluor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 26 z 2-[4-(2-butyl-6-fluor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4). MS (EI) m/z 337

19.02.04

(M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,68 (1H, dd, J=4,8, 8,8 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,04-6,94 (1H, m), 6,77 (1H, dd, J=2,4, 8,6 Hz), 3,62 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,02 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,74 (2H, t, J=7,7 Hz), 1,86-1,69 (2H, m), 1,41-1,2 (2H, m), 0,86 (3H, t, J=7,3 Hz).

Stupeň 6. 2-[4-(2-Butyl-6-fluor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z 2-[4-(2-butyl-6-fluor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,67 (1H, dd, J=4,8, 8,8 Hz), 7,42 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,05-6,95 (1H, m), 6,78 (1H, dd, J=2,6, 8,6 Hz), 3,08 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,88 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,75 (2H, t, J=7,5 Hz), 1,82-1,69 (2H, m), 1,41-1,24 (2H, m), 0,87 (3H, t, J=7,3 Hz).

Stupeň 7. 2-Butyl-6-fluor-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(2-butyl-6-fluor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,73 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,68 (1H, dd, J=4,6, 8,8 Hz), 7,38 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,32-7,24 (4H, m), 7,00 (1H, ddd, J=2,4, 8,8, 11,2 Hz), 6,75 (1H, dd, J=2,4, 8,6 Hz), 3,64-3,54 (2H, m), 2,94 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,74 (2H, d, J=7,5 Hz), 1,80-1,65 (2H, m), 1,40-1,20 (2H, m), 0,84 (3H, t, J=7,3 Hz).

P ř í k l a d 6 9

Sodná sůl 2-butyl-6-fluor-1-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}-1H-benzimidazolu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 2-butyl-6-fluor-3-(4-(2-[({[(4-methyl-

fenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)benzimidazolu (z příkladu 69). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,70-7,57 (3H, m), 7,39 (4H, br), 7,14 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,11-7,02 (1H, m), 8,85 (1H, dd, j=2,4, 9,2 Hz), 3,48-3,34 (2H, m), 3,17 (2H, br), 2,80-2,65 (4H, m), 2,28 (3H, s), 1,72-1,55 (2H, m), 1,35-1,20 (2H, m), 0,80 (3H, t, J=7,1Hz); IR (KBr) ν_{max} 3387, 2872, 1601, 1516, 1479, 1400, 1130, 1086 cm^{-1}.

Příklad 70

2-Ethyl-6-fluor-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[4-(6-Fluor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[4-(2-amino-5-fluoranilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 2 příkladu 68) a propionylchloridu. MS (EI) m/z 340 (M$^+$); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,67 (1H, dd, J=4,8, 8,8 Hz), 7,43 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,99 (1H, ddd, J=2,5, 8,8, 9,5 Hz), 6,77 (1H, dd, J=2,5, 8,8 Hz), 4,38 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,07 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,35 (2H, q, J=7,4 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,14 (3H, t, J=7,4 Hz).

Stupeň 2. 2-[4-(6-fluor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(6-fluor-2-ethyl-1H-benz-imidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,67 (1H, dd, J=4,8, 8,8 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,99 (1H, ddd, J=2,5, 8,8, 9,5 Hz), 6,78 (1H, dd, J=2,5, 8,8 Hz), 3,99 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,00

(2H, t, J=6,6 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 3. 6-Fluor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(6-fluor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 2). MS (EI) m/z 302 (M^+).

Stupeň 4. 2-[4-(6-Fluor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 6-fluor-1-[4-(2-chlorethyl)-fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazolu (ze stupně 3). MS (EI) m/z 309 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,68 (1H, dd, J=4,8, 8,8 Hz), 7,44 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,99 (1H, ddd, J=2,5, 8,8, 9,6 Hz), 6,77 (1H, dd, J=2,5, 8,8 Hz), 3,62 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,02 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,4 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,4 Hz)

Stupeň 5. 2-[4-(6-Fluor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z 2-[4-(6-fluor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,68 (1H, dd, J=4,8, 8,8 Hz), 7,43 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,98 (1H, ddd, J=2,4, 8,8, 8,8 Hz), 6,82 (1H, dd, J=2,4, 8,8 Hz), 3,37 (2H, br.s), 3,18 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,76 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,33 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 6. 2-Ethyl-6-fluor-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(6-fluor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,73 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,68 (1H, dd, J=8,7, 4,9 Hz), 7,37 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,32-7,23 (4H, m), 7,00 (1H, ddd, J=9,5, 8,7, 2,5 Hz), 6,79-6,69 (2H, m), 3,63-3,53 (2H, m), 2,94 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,76 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,40 (3H, s), 1,32 (3H, t, J=7,5 Hz).

P ř í k l a d 7 1

5-Methoxy-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[4-(4-Methoxy-2-nitroanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 2-chlor-5-methoxynitrobenzenu a 4-aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,33 (1H, br.s), 7,63 (1H, d, J=3,0 Hz), 7,17-7,27 (5H, m), 7,04-7,08 (1H, m), 3,88 (2H, br.s), 3,82 (3H, s), 2,88 (2H, t, J=6,6 Hz).

Stupeň 2. 2-[4-(2-Amino-4-methoxyanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 26 z 2-[4-(4-methoxy-2-nitroanilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,03 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,98 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,59 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,28-6,36 (2H, m), 3,77-3,85 (5H, m), 2,76 (2H, t, J=6,6 Hz).

Stupeň 3. 2-[4-(2-Ethyl-5-methoxy-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[4-(2-amino-4-methoxyanilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,40 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,12-7,29 (3H, m), 6,97 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,82

(1H, dd, J=2,4 Hz, 8,8 Hz), 4,37 (2H, t, J=6,7 Hz), 3,86 (3H, s), 3,05 (2H, t, J=6,7 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,36 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,14 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 4. 2-[4-(2-Ethyl-5-methoxy-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5-methoxy-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,43 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,27-7,30 (3H, m), 6,98 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,82 (1H, dd, J=2,3 Hz, 8,8 Hz), 3,98 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,86 (3H, s), 2,99 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,33 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 5. 1-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-5-methoxy-1H--benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5-methoxy-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,42 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,26-7,33 (3H, m), 6,99 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,82 (1H, dd, J=2,5 Hz, 8,8 Hz), 3,86 (3H, s), 3,81 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,18 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,78 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 6. 1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5--ylmethylether

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2--ethyl-5-methoxy-1H-benzimidazolu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,42 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,27-7,32 (3H, m), 6,98 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,82 (1H, dd, J=2,3 Hz, 8,8 Hz), 3,87 (3H, s), 3,61 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,76 (2H, q, J=7,7 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,7 Hz).

Stupeň 7. 2-[4-(2-Ethyl-5-methoxy-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-2--ethyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyletheru (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,39 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,26-7,30 (3H, m), 6,99 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,82 (1H, dd, J=2,3 Hz, 8,7 Hz), 3,86 (3H, s), 3,07 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,84 (2H, t, J=2,9 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 8. 5-Methoxy-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5-methoxy-1H--benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 7). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,74 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,23-7,34 (7H, m), 6,97 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,82 (1H, dd, J=1,8 Hz, 8,7 Hz), 6,67 (1H, br.s), 3,86 (3H, s), 3,57 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,92 (2H, t, 6,4 Hz), 2,75 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,40 (3H, s), 1,31 (3H, t, J=7,6 Hz).

P ř í k l a d 7 2

Sodná sůl 5-methoxy-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 5-methoxy-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methyl-fenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benz-imidazolu (z příkladu 72). Teplota tání: 163 až 175°C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,60 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,34-7,41 (4H, m), 7,12-7,18 (3H, m), 6,97 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,78 (1H, d, J=8,7 Hz), 3,78 (3H, s), 2,66-2,76 (4H, m), 2,50 (2H, br.s), 2,78 (3H,

s), 1,22 (3H, t, J=7,6 Hz); IR (KBr) ν_{max} 3363, 2833, 1596, 1404, 1128, 1085, 1026, 950 cm^{-1}.

Příklad 73

2-[4-(2-Ethyl-5-methoxy-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-[4-(2-ethyl-5-methoxy-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4 příkladu 71). Teplota tání: 95 až 98°C; MS (ESI) m/z 494 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,93 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,23-7,30 (3H, m), 7,16 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,06 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,92 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,81 (1H, dd, J=2,2 Hz, 8,6 Hz), 4,33 (2H, t, J=6,3 Hz), 3,84 (3H, s), 2,93 (2H, t, J=6,3 Hz), 2,68 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,37 (3H, s), 1,22 (3H, t, J=7,5 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1743, 1596, 1517, 1487, 1444, 1278, 1159, 1074, 813 cm^{-1}.

Příklad 74

2-Ethyl-6-methoxy-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[(5-Methoxy-2-nitroanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 2-chlor-4-methoxynitrobenenu a 4-aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,74 (1H, br.s), 8,18 (1H, d, J=9,5 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,55 (1H, d, J=2,8 Hz), 6,34 (1H, dd, J=9,5, 2,8 Hz), 3,90 (2H, m), 3,74 (3H, s), 2,90 (3H, t, J=6,6 Hz).

Stupeň 2. 2-[(2-Amino-5-methoxyanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-[(5-methoxy-2-nitroanilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,09 (2H, d,

J=8,4 Hz), 6,80 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,76-6,73 (2H, m), 6,54 (1H, dd, J=8,6, 2,8 Hz), 3,81 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,71 (3H, s), 2,79 (2H, t, J=6,6 Hz).

Stupeň 3. 2-[4-(2-Ethyl-6-methoxy-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[(2-amino-5-methoxyanilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. MS (EI) m/z 352 (M^+).

Stupeň 4. 2-[4-(2-Ethyl-6-methoxy-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-6-methoxy-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,63 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,89 (1H, dd, J=8,8, 2,6 Hz), 6,56 (1H, d, J=2,6 Hz), 4,00 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,75 (3H, s), 3,01 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,74 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,32 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 5. 2-[4-(2-Ethyl-6-methoxy-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 4 příkladu 26 z 2-(4-(2-ethyl-6-methoxy-1H--benzimidazol-1-yl)fenyl)ethanolu (ze stupně 4). TLC Rf=0,50 (hexan/ethylacetát=1:1).

Stupeň 6. 2-[4-(2-Ethyl-6-methoxy-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-6-methoxy-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ

7,65 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,41 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,89 (1H, dd, J=8,8, 2,4 Hz), 6,56 (1H, d, J=2,4 Hz), 3,76 (3H, s), 3,09 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,89 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,75 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,32 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 7. 2-Ethyl-6-methoxy-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-6-methoxy-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,75 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,62 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,35-7,23 (6H, m), 6,89 (1H, dd, J=8,7, 2,5 Hz), 6,66 (1H, m), 6,55 (1H, d, J=2,5 Hz), 3,72 (3H, s), 3,59-3,57 (2H, m), 2,93 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,73 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,29 (3H, t, J=7,6 Hz).

P ř í k l a d 7 5

Sodná sůl 2-ethyl-6-methoxy-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 2-ethyl-6-methoxy-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu (z příkladu 74). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,59 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,50 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,41-7,35 (4H, m), 7,12 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,80 (1H, dd, J=8,8, 2,4 Hz), 6,53 (1H, d, J=2,4 Hz), 3,67 (3H, s), 3,15 (2H, m), 2,73-2,62 (4H, m), 1,19 (3H, t, J=7,7 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1595, 1516, 1485, 1454, 1400, 1157, 1128, 1086 cm^{-1}.

P ř í k l a d 7 6

5-Trifluormethyl-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[2-Nitro-4-(trifluormethyl)anilino]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 2-chlor-5-trifluormethylnitrobenzenu a 4-aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,68 (1H, br.s), 8,50 (1H, s), 7,51 (1H, dd, J=2,2 Hz, 9,2 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,19-7,26 (3H, m), 3,92 (2H, t, J=6,3 Hz), 2,92 (2H, t, J=6,3 Hz).

Stupeň 2. 2-[2-Amino-4-(trifluormethyl)anilino]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 26 z 2-[2-nitro-4-(trifluormethyl)-anilino]fenyl}ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,10-7,16 (3H, m), 6,97 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,82 (2H, d, J=8,2 Hz), 3,82 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,79 (2H, t, J=6,6 Hz).

Stupeň 3. 2-{4-[2-Ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[2-amino-4-(trifluormethyl)-anilino]fenyl}ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,05 (1H, s), 7,42-7,47 (2H, m), 7,27-7,31 (2H, m), 7,13 (2H, d, =8,4 Hz), 4,39 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,08 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,36 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,14 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 4. 2-{4-[2-Ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-{4-[2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,05 (1H, s), 7,49 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,44 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,16 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,01 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,03 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 5. 2-{4-[2-Ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1--yl]fenyl}ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 26 z 2-{4-[2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,05 (1H, s), 7,22-7,48 (5H, m), 7,15 (1H, d, J=8,4 Hz), 3,62 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,02 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 6. 2-{4-[2-Ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol--1--yl]fenyl}ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-{4-[2-ethyl-5-(trifluormethyl)--1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylazidu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,05 (1H, s), 7,44 (3H, d, J=8,8 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,16 (1H, d, J=8,6 Hz), 3,09 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,89 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,81 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 7. 5-Trifluormethyl-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyil]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-{4-[2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylaminu (ze stupně 6). MS (ESI) m/z 533 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,03 (1H, s), 7,80 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,73 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,38-7,43 (3H, m), 7,26-7,29 (2H, m), 7,13 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,70 (1H, br.s), 3,57 (2H, t, 6,7 Hz), 2,94 (2H, t, J=6,7 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,43 (3H, s), 1,34 (3H, t, J=7,6 Hz).

P ř í k l a d 7 7

Sodná sůl 5-trifluormethyl-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H--benzimidazolu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 5-trifluormethyl-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4--methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H--benzimidazolu (z příkladu 76). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 8,02 (1H, s), 7,61-7,66 (4H, m), 7,48-7,51 (1H, m), 7,24-7,28 (3H, m), 7,14 (2H, d, 7,9 Hz), 3,09 (2H, br.s), 2,60-2,83 (4H, m), 2,22 (3H, s), 1,13 (3H, t, J=7,5 Hz).

P ř í k l a d 7 8

5-Acetyl-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 1-{4-[4-(2-Hydroxyethyl)anilino]-3-nitrofenyl}-ethanon

Směs 2-chlor-5-acetylnitrobenzenu (Oelschlaeger, H.; Schreiber, O., Liebigs Ann. Chem., 1961, 641, 81, 2 g, 10 mmol) , 4-aminofenylethylalkoholu (1,64 g, 12 mmol) a hydrogenuhličitanu sodného (1 g, 12 mmol) v dimethylformamidu (60 ml) se 3 hodiny zahřívá na 150°C, poté ochladí a nalije do vody (100 ml). Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (300 ml). Organická vrstva se promyje 2M vodným hydroxidem sodným (100 ml) a vodným chloridem sodným (100 ml), vyuší síranem sodným a zkoncentruje. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (1:1) jako elučního činidla se získá 1,36 g (45 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě oranžového oleje; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,83 (1H, br.s), 8,20 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,94 (1H, dd, J=2,1 Hz, 9,3 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,16 (1H, d, J=9,3 Hz), 3,91 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,92 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,57 (3H, s).

Stupeň 2. 1-{3-Amino-4-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]fenyl}-ethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 4 příkladu 1 z 1-{4-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]--3-nitrofenyl}ethanonu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,41 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,37 (1H, dd, J=2,0 Hz, 8,2 Hz), 7,11-7,17 (3H, m), 6,94 (2H, d, J=8,2 Hz), 5,72 (1H, br.s), 3,85 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,65 (2H, br.s), 2,83 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,52 (3H, s).

Stupeň 3. 2-4-(5-Acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl)-ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 1-{3-amino-4-[4-(2-hydroxyethyl)-anilino]fenyl}ethanonu (ze stupně 2) a propionylchloridu. TLC Rf=0,4 (hexan/ethylacetát=1:1).

Stupeň 4. 1-{2-Ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-1H-benz-imidazol-5-yl}ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-4-(5-acetyl-2-ethyl-1H-benz-imidazol-1-yl)fenyl)ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,39 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,89 (1H, dd, J=1,2 Hz, 8,6 Hz), 7,48 (2H, d, J=7,4 Hz), 7,30 (2H, d, J=7,4 Hz), 7,13 (1H, d, J=8,6 Hz), 4,00 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,02 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,68 (3H, s), 1,38 (2H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 5. 1-{1-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benz-imidazol-5-yl}ethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 1-{2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)-fenyl]-1H-benzimidazol-5-yl}ethanonu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,40 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,90 (1H, dd, J=1,2 Hz, 8,4

Hz), 7,47 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,13 (1H, d, J=8,4 Hz), 3,83 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,21 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,82 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,68 (3H, s), 1,38 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 6. 1-{1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}ethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 1-{1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2--ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}ethanonu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,40 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,90 (1H, dd, J=1,5 Hz, 8,6 Hz), 7,46 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,12 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,02 (1H, d, J=8,6 Hz), 3,63 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,03 (2h, t, J=6,9 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,67 (3H, s), 1,37 (3H, t, J=7,4 Hz).

Stupeň 7. 1-{1-[4-(2-Aminoethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}ethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z 1-{1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-2--ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}ethanonu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,40 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,90 (1H, dd, J=1,7 Hz, 8,6 Hz), 7,43 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,13 (1H, d, J=8,6 Hz), 3,08 (2H, t, J=6,7 Hz), 2,88 (2H, t, J=6,7 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,68 (3H, s), 1,38 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 8. 5-Acetyl-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 1-{1-[4-(2-aminoethyl)fenyl]-2--ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}ethanonu (ze stupně 7). MS (ESI) m/z 505 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR $CDCl_3$) δ 8,40 (1H, d, J=1,1 Hz), 7,88 (1H, dd, J=1,1 Hz, 8,6 Hz), 7,73 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,40 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,27-7,31 (4H, m), 7,10 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,74 (1H, br.s), 3,59 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,95 (2H, t, J=6,9 Hz),

2,80 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,67 (3H, s), 2,40 (3H, s), 1,36 (3H, t, J=7,6 Hz).

Příklad 79

Sodná sůl 5-acetyl-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 5-acetyl-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu (z příkladu 78). Teplota tání: 155 až 160°C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 8,32 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,81 (1H, dd, J=1,6 Hz, 8,6 Hz), 7,62 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,42 (4H, s), 7,12-7,17 (3H, m), 3,18 (2H, br.s), 2,71-2,79 (4H, m), 2,63 (3H, s), 2,27 (3H, s), 1,25 (3H, t, J=7,4 Hz); IR (KBr) ν_{max} 3373, 1676, 1604, 1519, 1294, 1130, 1085, 885, 813 cm^{-1}.

Příklad 80

2-Ethyl-5-methylsulfonyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-{4-[4-(Methylsulfonyl)-2-nitroanilino]fenyl}-ethanol

Směs 2-chlor-5-methylsulfonylnitrobenzenu (Kavalek, J.; et al., Collect. Czech. Chem. Commun, 1971, 36,209., 2 g, 8,5 mmol), 4-aminofenylethylalkoholu (1,4 g, 10,2 mmol) a uhličitanu sodného (1,4 g, 12,7 mmol) v ethanolu se 16 hodin míchá při 100°C. Nerozpustná látka se odfiltruje a promyje ethanolem (100 ml). Filtrát se zkoncentruje a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (1:4) jako elučního činidla. Získá se 960 mg (34 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě žluté pevné látky: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,84 (1H, br.s), 8,82 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,79 (1H, dd, J=2,1 Hz, 9,1 Hz), 7,36 (2H, d, J=8,4

Hz), 7,22-7,38 (3H, m), 3,94 (2H, br.s), 3,07 (3H, s), 2,93 (2H, t, J=6,6 Hz).

Stupeň 2. 2-{4-[2-Amino-4-(methylsulfonyl)anilino]fenyl}-ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-{4-[4-(methylsulfonyl)-2--nitroanilino]fenyl}ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,31 (1H, s), 7,28 (1H, s), 7,16-7,21 (3H, m), 6,96 (2H, d, J=8,5 Hz), 5,56 (1H, br.s), 3,86 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,76 (2H, br.s), 3,03 (3H, s), 2,84 (2H, t, J=6,4).

Stupeň 3. 2-{4-[2-Ethyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1--yl]fenyl}ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-{4-[2-amino-4-(methylsulfonyl)-anilino]fenyl}ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. TLC Rf=0,8 (dichlormethan/methanol=10:1).

Stupeň 4. 2-{4-[2-Ethyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1--yl]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-{4-[2-ethyl-5-(methylsulfonyl)--1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,38 (1H, d, J=1,4 Hz), 7,77 (1H, dd, J=1,4 Hz, 8,6 Hz), 7,50 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,24-7,32 (2H, m), 7,22 (1H, d, J=8,6 Hz), 4,01 (t, J=6,6 Hz), 3,08 (3H, s), 3,02 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,82 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,37 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 5. 1-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-{4-[2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-

-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,38 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,78 (1H, d, J=1,6 Hz, 8,6 Hz), 7,49 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,23 (1H, d, J=8,6 Hz), 3,84 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,22 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,08 (3H, s), 2,82 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,38 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 6. 1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5--ylmethylsulfon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2--ethyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazolu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,38 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,78 (1H, dd, J=1,5 Hz, 8,6 Hz), 7,49 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,21 (1H, d, J=8,6 Hz), 3,64 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,08 (3H, s), 3,03 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,83 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,37 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 7. 2-{4-[2-Ethyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1--yl]fenyl}ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z 1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-2--ethyl-1H-benzimidazol-5-ylmethylsulfonu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,38 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,77 (1H, dd, J=1,7 Hz, 8,6 Hz), 7,46 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,21-7,30 (3H, m), 3,03-3,08 (5H, m), 2,89 (2H, t, J=6,7 Hz), 2,82 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,37 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 8. 2-Ethyl-5-(methylsulfonyl)-1-(4-{2-[({[(4-methyl-fenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benz-imidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-{4-[2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylaminu (ze stupně 7).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,37 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,75 (1H, dd, J=1,6 Hz, 8,6 Hz), 7,74 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,43 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,27-7,32 (4H, m), 7,18 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,70 (1H, br.s), 3,59 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,08 (3H, s), 2,96 (2H, t. J=6,8 Hz), 2,82 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,41 (3H, s), 1,35 (4H, t, J=7,6 Hz).

P ř í k l a d 8 1

Sodná sůl 2-ethyl-5-methylsulfonyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H--benzimidazolu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1-(4-{2-[({[(4--methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H--benzimidazolu (z příkladu 80). Teplota tání: 171 až 178°C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 8,08 (1H, br.s), 7,51-7,62 (3H, m), 7,32 (4H, s), 7,16 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,03 (2H, d, J=7,3 Hz), 3,09-3,25 (7H, m), 2,63-2,66 (2H, m), 2,16 (3H, s), 1,13 (3H, t, J=7,3 Hz); IR (KBr) ν_{max} 3386, 1604, 1519, 1396, 1299, 1128, 1085, 962, 887 cm^{-1}.

P ř í k l a d 8 2

5-Kyano-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[(4-Kyano-2-nitroanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 4-chlor-3-nitrobenzonitrilu a 4--aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,80 (1H, br.s), 8,54 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,50 (1H, dd, J=9,1, 2,0 Hz), 7,36 (2H, d, J=8,4Hz), 7,23 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,16 (1H, d, J=9,1Hz), 3,94-3,91 (2H, m), 2,93 (2H, t, J=6,6 Hz), 1,81 (1H, m).

Stupeň 2. 2-[(2-Amino-4-kyanoanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-[(4-kyano-2-nitroanilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,18-7,10 (3H, m), 7,01-6,95 (4H, m), 6,09 (1H, m), 3,97 (2H, br.s), 3,83-3,82 (2H, m), 2,83 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,31 (1H, m)

Stupeň 3. 2-[4-(5-Kyano-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[(2-amino-4-kyanoanilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 2). MS (EI) m/z 347 (M^+).

Stupeň 4. 2-[4-(5-Kyano-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(5-kyano-2-ethyl-1H-benzimidazol-1yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,09 (1H, s), 7,50-7,43 (3H, m), 7,32-7,28 (2H, m), 7,15 (1H, d, J=8,2 Hz), 4,00 (2H, q, H=6,4 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,4Hz), 2,81 (2H, t, J=7,6Hz), 1,37 (3H, t, J=7,6Hz).

Stupeň 5. 2-[4-(5-Kyano-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 26 z 2-[4-(5-kyano-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4). TLC RF=0,83 (dichlormethan/methanol=10:1).

Stupeň 6. 2-[4-(5-Kyano-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(5-kyano-2-ethyl-1H-benz-

19.02.04

imidazol-1-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,09 (1H, s), 7,47-7,42 (3H, m), 7,29-7,26 (2H, m), 7,15 (1H, d, J=8,4 Hz), 3,09 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,91 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,81 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,37 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 7. 5-Kyano-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(5-kyano-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,05 (1H, d, J=0,9 Hz), 7,75 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,43-7,40 (3H, m), 7,30-7,26 (4H, m), 7,12 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,74 (1H, m), 3,60-3,58 (2H, m), 2,96 (2H, T, J=7,0 Hz), 2,81 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,41 (3H, s), 1,34 (3H, t, J=7,5 Hz).

P ř í k l a d 8 3

Sodná sůl 5-kyano-2-ethyl-1-(4-{2-[{[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 5-kyano-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methyl-fenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu (z příkladu 82). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 8,19 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,59 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,54 (1H, dd, J=8,4, 1,5 Hz), 7,41 (4H, s), 7,23 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,11 (2H, d, J=7,9 Hz), 3,14 (2H, m), 2,78-2,70 (4H, m), 2,26 (3H, s), 1,24 (3H, t, J=7,4 Hz).

P ř í k l a d 8 4

2-Ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)-amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5-karboxamid

Stupeň 1. 2-Ethyl-1[-4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-1H-benzimidazol--5-karboxamid

Ke směsi 2-[4-(5-kyano-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethanolu (ze stupně 4 příkladu 82, 200 mg, 0,68 mmol), dimethylsulfoxidu (0,06 ml, 0,82 mmol) a methanolu (10 ml) se přidá 30% vodný roztok peroxidu vodíku (0,12 ml, 1,0 mmol) a 2M vodný hydroxid sodný (0,06 ml). Výsledná směs se 4 hodiny míchá při 50°C, poté ochladí a nalije do vody (50 ml). Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (100 ml). Organická vrstva se promyje 2M vodným hydroxidem sodným (50 ml) a vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle žluté pevné látky: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,23 (1H, d, J=1,1 Hz), 7,96 (1H, br.s), 7,76 (1H, dd, J=1,1 Hz, 8,4 Hz), 7,42-7,51 (4H, m), 7,25 (1H, br.s), 7,09 (1H, d, J=8,4 Hz), 3,70 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,85 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,76 (2H, q, J=7,4 Hz), 1,24 (3H, t, J=7,4 Hz).

Stupeň 2. 1-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5--karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)-fenyl]-1H-benzimidazol-5-karboxamidu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,17 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,79 (1H, dd, J=1,7 Hz, 8,5 Hz), 7,46 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,15 (1H, d, J=8,5 Hz), 3,83 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,21 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,82 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,37 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 3. 1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5--karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2--ethyl-1H-benzimidazol-5-karboxamidu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,17 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,78 (1H, dd, J=1,5 Hz, 8,4 Hz), 7,46 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,13 (1H,

19.02.04

d, J=8,4 Hz), 3,62 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,03 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,81 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 4. 1-[4-(2-Aminoethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5--karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-2--ethyl-1H-benzimidazol-5-karboxamidu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,21 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,79 (1H, dd, J=1,5 Hz, 8,4 Hz), 7,43 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,28-7,31 (2H, m), 7,13 (1H, d, J=8,4 Hz), 3,05 (2H, t, J=6,7 Hz), 2,88 (2H, t, J=6,7 Hz), 2,81 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 5. 2-Ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 1-[4-(2-aminoethyl)fenyl]-2--ethyl-1H-benzimidazol-5-karboxamidu (ze stupně 4). MS (ESI) m/z 506 $(M+M)^+$; ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ 8,13 (1H, s), 7,65-7,73 (3H, m), 7,32 (2H, d J=8,2 Hz), 7,16-7,21 (4H, m), 7,00 (1H, d, J=8,6 Hz), 3,31 (2H, t, J=6,9H), 2,75 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,69 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,21 (3H, s), 1,48 (3H, t, J=7,6 Hz).

P ř í k l a d 8 5

6-Kyano-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 3-[4-(2-Hydroxyethyl)anilino]-4-nitrobenzonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 3-chlor-4-nitrobenzonitrilu (Tsuji, K. Chem. Pharm. Bull. 1992, 40, 2399) a 4-aminofenylethylalkoholu. MS (EI) m/z 383 (M^+).

Stupeň 2. 3-[4-(2-Chlorethyl)anilino]-4-nitrobenzonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 3-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]-4--nitrobenzonitrilu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,46 (1H, br.s), 8,29 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,42 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,22 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,97 (1H, dd, J=8,8, 1,7 Hz), 3,77 (2H, t, J=7,2), 3,3 (2H, t, J=7,2 Hz).

Stupeň 3. 4-Amino-3-[4-(2-chlorethyl)anilino]benzonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 4 příkladu 1 z 3-[4-(2-chlorethyl)anilino]-4--nitrobenzonitrilu (ze stupně 2). MS (EI) m/z 383 (M^+).

Stupeň 4. 1-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-6--karbonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 4-amino-3-[4-(2-chlorethyl)-anilino]benzonitrilu (ze stupně 3) a propionylchloridu. MS (EI) m/z 309 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,82 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,53 (1H, dd, J=8,6, 2,0 Hz), 7,48 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,42 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,3 Hz), 3,84 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,21 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,82 (2H, q, J=7,4 Hz), 1,39 (3H, t, J=7,4 Hz).

Stupeň 5. 2-[4-(6-Kyano-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2--ethyl-1H-benzimidazol-6-karbonitrilu (ze stupně 4). MS (EI) m/z 316 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,83 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,54 (1H, dd, J=8,4, 2,0 Hz), 7,50 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,40 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,3 Hz), 3,64 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,04 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,83 (2H, q, J=7,3 Hz), 1,37 (3H, t, J=7,3 Hz).

19.02.04

Stupeň 6. 2-[4-(6-Kyano-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(6-kyano-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 8,11 (2H, br.s), 7,87 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,64 (1H, dd, J=8,4, 2,0 Hz), 7,60-7,53 (5H, m), 3,20-3,02 (4H, m), 2,79 (2H, q, J=7,4 Hz), 1,28 (3H, t, J=7,4 Hz).

Stupeň 7. 6-Kyano-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(6-kyano-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,83 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,74 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,53 (1H, dd, J=8,4, 1,5 Hz), 7,43 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,39 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,75 (1H, br.s), 3,65-3,54 (2H, m), 2,97 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,82 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,42 (3H, s), 1,37 (3H, t, J=7,5 Hz).

P ř í k l a d 8 6

2-Ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-6-karboxamid

K roztoku 6-kyano-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu (z příkladu 85, 162 mg, 0,33 mmol) ve 2-methyl-2-propanolu (10 ml) se přidá práškovitý hydroxid draselný (66 mg, 1,0 mmol). Vzniklá směs se 3 hodiny zahřívá ke zpětnému toku a poté se z ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek se rozdělí mezi dichlormethan (50 ml) a fosforečnanový pufr (50 ml). Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje dichlormethanem (50 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodným chloridem sodným (50

ml), vysuší síranem sodným a zkoncentrují. Pevný zbytek se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se 105 mg (63 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,79 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,75 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,71-7,63 (2H, m), 7,35-7,25 (4H, m), 7,16 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,75 (2H, br.s), 6,55 (1H, br.s), 3,54 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,8 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,40 (3H, s), 1,34 (3H, t, J=7,5 Hz).

P ř í k l a d 8 7

5-[(terc-Butylamino)sulfonyl]-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. N-(terc-Butyl)-4-chlor-3-nitrobenzensulfonamid

K míchanému roztoku terc-butylaminu (5,1 g, 70 mmol) v dichlormethanu (200 ml) se během 30 minut při teplotě místnosti přikape roztok 4-chlor-3-nitrobenzensulfonylchloridu (17,9 g, 70 mmol) v dichlormethanu (100 ml). Reakční směs se 2 hodiny míchá a poté nalije do vody (100 ml). Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje ethylacetátem (100 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodou (50 ml) a vodným chloridem sodným (20 ml), vysuší síranem sodným a zkoncentrují. Získá se 21,3 g (kvant.) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě žluté pevné látky: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,38 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,02 (1H, dd, J=2,0, 8,6 Hz), 7,70 (1H, d, J=8,6 Hz), 4,95 (1H, br.s), 1,28 (9H, s).

Stupeň 2. N-(terc-Butyl)-4-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]-3-nitrobenzensulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z N-(terc-butyl)-4-chlor-3-nitrobenzensulfonamidu (ze stupně 1) a 4-aminofenylethylalkoholu.

MS (EI) m/z 393 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,76 (1H, br.s), 8,75 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,74 (1H, dd, J=2,0, 8,5 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,17 (1H, d, J=8,5 Hz), 4,42 (1H, br.s), 3,97-3,88 (2H, m), 2,94 (2H, t, J=7,0 Hz), 1,27 (9H, s).

Stupeň 3. N-(terc-Butyl)-4-[4-(2-chlorethyl)anilino]-3-nitrobenzensulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z N-(terc-butyl)-4-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]-3-nitrobenzensulfonamidu (ze stupně 2). MS (EI) m/z 411 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,77 (1H, br.s), 8,77 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,77 (1, dd, J=2,0, 8,4 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,25 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,18 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,46 (1H, br.s), 3,76 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,13 (2H, t, J=6,8 Hz), 1,28 (9H, s).

Stupeň 4. 3-Amino-N-(terc-butyl)-4-[4-(2-chlorethyl)anilino]-benzensulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 4 příkladu 1 z N-(terc-butyl)-4-[4-(2-chlorethyl)anilino]-3-nitrobenzensulfonamidu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,31 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,26 (1H, dd, J=2,0, 8,3 Hz), 7,15 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,14 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,89 (2H, d, J=8,4 Hz), 5,49 (1H, br.s), 4,64 (1H, br.s), 3,77 (2H, br.s), 3,69 (2H, t, J=7,4 Hz), 3,02 (2H, t, J=7,4 Hz), 1,24 (9H, s).

Stupeň 5. N-(terc-Butyl)-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-sulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 3-amino-N-(terc-butyl)-4-[4-(2-chlorethyl)anilino]benzensulfonamidu (ze stupně 4) a propionylchloridu. MS (EI) m/z 419 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,34 (1H, d,

19.02.04

J=2,0 Hz), 7,74 (1H, dd, J=2,0, 8,3 Hz), 7,47 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,16 (1H, d, J=8,3 Hz), 4,62 (1H, br.s), 3,83 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,21 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,82 (2H, q, J=7,4 Hz), 1,39 (3H, t, J=7,4 Hz) 1,24 (9H, s).

Stupeň 6. 1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-N-(terc-butyl)-2-ethyl-1H--benzimidazol-5-sulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z N-(terc-butyl)-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-sulfonamidu (ze stupně 5). MS (EI) m/z 426 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,33 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,73 (1H, dd, J=2,0, 8,4 Hz), 7,48 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,14 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,47 (1H, br.s), 3,62 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,03 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,82 (2H, q, J=7,2 Hz), 1,38 (3H, t, J=7,2 Hz) 1,24 (9H, s).

Stupeň 7. 1-[4-(2-Aminoethyl)fenyl]-N-(terc-butyl)-2-ethyl-1H--benzimidazol-5-sulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-N--(terc-butyl)-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-sulfonamidu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,34 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,74 (1H, dd, J=1,9, 8,3 Hz), 7,44 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,15 (1H, d, J=8,3 Hz), 4,88 (1H, br.s), 3,09 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,95 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,83 (2H, q, J=7,4 Hz), 1,37 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,23 (9H, s).

Stupeň 8. 5-[(terc-Butylamino)sulfonyl]-2-ethyl-1-(4-{2--[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}-fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 1-[4-(2-aminoethyl)fenyl]-N--(terc-butyl)-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-sulfonamidu (ze stupně

7). MS (ESI) m/z 598 $(M+M)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,32 (1H, d, J=1,3 Hz), 7,77-7,69 (3H, 7,41 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,33-7,25 (4H, m), 7,11 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,65 (1H, br.s), 4,59 (1H, s), 3,63-3,53 (2H, m), 2,95 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,41 (3H, s), 1,36 (3H, t, J=7,6 Hz) 1,23 (9H, s).

Příklad 88

5-(Aminosulfonyl)-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Roztok 5-[(terc-butylamino)sulfonyl]-2-ethyl-1-(4-{2--[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}-fenyl)-1H-benzimidazolu (z příkladu 87, 330 mg, 0,55 mmol) v kyselině trifluoroctové (10 ml) se 2 hodiny zahřívá na 80°C. Vzniklá směs se zkoncentruje a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu (10:1) jako elučního činidla. Získá se 215 mg (73 %) sloučeniny uvedené v nadpisu: MS (ESI) m/z 542 $(M+M)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,32 (1H, d, J=1,3 Hz), 7,77-7,69 (3H, m), 7,41 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,33-7,25 (4H, m), 7,11 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,65 (1H, br.s), 4,59 (1H, s), 3,63-3,53 (2H, m), 2,95 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,41 (3H, s), 1,36 (3H, t, J=7,6 Hz) 1,23 (9H, s).

Příklad 89

2-Ethyl-1-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)-amino]ethyl}-5-[(methylsulfonyl)amino]-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[4-(2,4-Dinitroanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 2-chlor-1,5-dinitrobenzenu a 4--aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,95 (1H, s), 9,18 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,16 (1H, dd, J=2,7, 9,7Hz), 7,39 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,26 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,16 (1H, d, J=9,5 Hz),

3,93 (2H, dt, J=5,7, 6,2 Hz), 2,94 (2H, t, J=6,8 Hz), 1,50 (1H, t, J=5,7 Hz).

Stupeň 2. 2-[4-(2-Amino-4-nitroanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 40 z 2-[4-(2,4-dinitroanilino)fenyl]ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,73-7,67 (2H, m), 7,22 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,11 (1H, d, J=9,3 Hz), 7,04 (2H, d, J=8,3 Hz), 5,80 (1H, s), 3,88 (2H, dt, J=5,7, 6,0 Hz), 3,69 (2H, br.s), 2,87 (2H, t, J=6,4 Hz), 1,48 (1H, br).

Stupeň 3. 2-[4-(2-ethyl-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[4-(2-amino-4-nitroanilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,68 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,13 (1H, dd, J=2,2, 9,0 Hz), 7,48 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,13 (1H, d, J=8,97 Hz), 4,39 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,09 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,81 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,36 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,38 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,15 (3H, q, J=7,5 Hz).

Stupeň 4. 2-[4-(5-Amino-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionát

K míchanému roztoku 2-[4-(2-ethyl-5-nitro-1H-benz-imidazol-1-yl)]fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3, 1,12 g, 3,0 mmol) ve směsi ethanolu a vody (2:1, objemově, 15 ml) se při teplotě místnosti přidá chlorid amonný (80 mg, 1,5 mmol) a železný prach (840 mg, 15 mmol). Reakční směs se 4 hodiny zahřívá ke zpětnému toku a poté přefiltruje přes vrstvu Celitu. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se rozpustí v dichlormethanu (200 ml). Dichlormethanový roztok se vysuší

síranem hořečnatým a odstraní se z něj rozpouštědlo. Získá se 0,84 g (83 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě žlutého oleje: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,41 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,10 (1H, d, J=1,8 Hz), 6,89 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,63 (1H, dd, J=2,2, 8,4 Hz), 4,37 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,05 82H, t, J=7,1 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,35 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,33 (3H, t, J=7,50 Hz), 1,14 (3H, t, J=7,7 Hz).

Stupeň 5. 2-(4-{2-Ethyl-5-[(methylsulfonyl)amino]-1H-benzimidazol-1-yl}fenyl)ethylpropionát

K míchanému roztoku 2-[4-(5-amino-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 4, 1,18 g, 3,50 mmol) v dichlormethanu (20 ml) se při teplotě místnosti přidá methansulfonylchlorid (0,40 ml, 5,25 mmol) a pyridin (0,42 ml, 5,25 mmol). Vzniklá směs se 6 hodin míchá a poté nalije do 10% vodné kyseliny citronové (100 ml). Výsledná směs se extrahuje ethylacetátem (100 ml). Vodná vrstva se zalkalizuje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným (100 ml) a extrahuje ethylacetátem (100 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodným chloridem sodným (100 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Získá se 1,28 g (88 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě hnědé amorfní látky: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,47 (1H, s), 7,66 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,50 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,42 (1H, dd, J=2,0, 8,8 Hz), 7,41 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,09 (1H, d, J=8,8 Hz), 4,39 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,09 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,00 (2H, q, J=7,7 Hz), 2,36 (2H, q, J=7,7 Hz), 1,42 (3H, t, J=7,7 Hz), 1,15 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 6. 2-Ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-1H-benzimidazol--5-yl}methansulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-(4-{2-ethyl-5-[(methylsulfonyl)amino]-1H-benzimidazol-1-yl}fenyl)ethylpropionátu (ze

stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,63 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,46 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,4 Hx), 7,18 (1H, dd, J=2,1, 8,6 Hz), 7,07 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,68 (1H, br), 3,99 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,98 (3H, s), 2,79 (2H, q, J=7,4 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 7. N-{1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}methansulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)-fenyl]-1H-benzimidazol-5-yl}methansulfonamidu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,74-6,85 (7H, m), 3,83 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,21 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,98 (3H, s), 2,85 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,38 (3H, t, J=7,5 Hz). 7,5 Hz).

Stupeň 8. N-{1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}methansulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z N-{1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2--ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}methansulfonamidu (ze stupně 7). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,64 (1H, br), 7,45 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,19 (1H, dd, J=1,8, 8,8 Hz), 7,07 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,81 (1H, s), 3,62 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,02 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,98 (3H, s), 2,79 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 9. N-{1-[4-(2-Aminoethyl)fenyl]-6-chlor-2-ethyl-1H--benzimidazol-5-yl}methansulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z N-{1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-2--ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}methansulfonamidu (ze stupně 8). MS (EI) m/z 358 (M^+).

Stupeň 10. N-{1-[4-(2-Aminoethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}methansulfonamidu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z N-{1-[4-(2-aminoethyl)fenyl]-6--chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}methansulfonamidu (ze stupně 9). MS (ESI) m/z 556 $(M+M)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,49 (1H, s), 7,76 (2H, d, J=7,1 Hz), 7,51 (1H, br), 7,42-7,34 (6H, m), 7,07 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,01 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,53 (1H, br), 3,40-3,33 (2H, m), 2,89 (3H, s), 2,81-2,66 (4H, m), 2,33 (3H, s), 1,21 (3H, t, J=7,5 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1697, 1684, 1508, 1458, 1148 cm^{-1}.

P ř í k l a d 9 0

2-Ethyl-5-hydroxy-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 1-[4-(2-Bromethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5--ol

Směs 1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-5-methoxy-1H--benzimidazolu (ze stupně 5 příkladu 71, 600 mg, 1,9 mmol) ve 48% kyselině bromovodíkové (60 ml) se 6 hodin míchá při 100°C, poté ochladí, zneutralizuje 2M vodným hydroxidem sodným a extrahuje ethylacetátem (100 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Získá se 890 mg (kvant.) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle žluté pevné látky: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,64 (4H, s), 7,16 (2H, m), 6,97-7,01 (1H, m), 3,86 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,30 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,92 (2H, q, J=7,8 Hz), 1,29 (3H, t, J=7,8 Hz).

Stupeň 2. 1-[4-(2-Bromethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5--ylterc-butyl(dimethyl)silylether

Směs 1-[4-(2-bromethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5--olu (ze stupně 1, 200 mg, 0,58 mmol), terc-butyldimethylsilylchloridu (100 mg, 0,7 mmol) a imidazolu (47 mg, 1,45 mmol) v dimethylformamidu (5 ml) se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti a poté nalije do vody (50 ml). Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (100 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem sodným a odstraní se z ní rozpouštědlo. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (1:1) jako elučního činidla. Získá se 119 mg (45 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,20 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,10 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,01 (1H, d, J=2,3 Hz), 6,72 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,52 (1H, dd, J=2,3 Hz, 8,6 Hz), 3,45 (2H, t, J=7,4 Hz), 3,07 (2H, t, J=7,4 Hz),2,56 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,14 (3H, t, J=7,5 Hz), 0,79 (9H, s), 0,05 (6H, s).

Stupeň 3. 1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5--ylterc-butyl(dimethyl)silylether

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 1-[4-(2-bromethyl)fenyl]-2-ethyl--1H-benzimidazol-5-ylterc-butyl(dimethyl)silyletheru (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,20 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,02-7,12 (3H, m), 6,70 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,50-6,54 (1H, m), 3,39 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,79 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,55 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,13 (3H, t, J=7,6 Hz), 0,79 (9H, s), 0,00 (6H, s).

Stupeň 4. 2-[4-(5-{[terc-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-ethyl-1H--benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z 1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-2--ethyl-1H-benzimidazol-5-yl-terc-butyl(dimethyl)silyletheru (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,18 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,02-

7,08 (3H, m), 6,72 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,52 (1H, dd, J=2,2 Hz, 8,6 Hz), 2,86 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,66 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,55 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,13 (3H, t, J=7,5 Hz), 0,79 (9H, s), 0,00 (6H, s).

Stupeň 5. 5-{[terc-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}-fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(5-{[terc-butyl(dimethyl)-silyl]oxy}-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-1-yl))fenyl]ethylaminu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,53 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,02-7,13 (7H, m), 6,70 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,52 (1H, dd, J=2,2 Hz, 8,6 Hz), 6,46 (1H, br.s), 3,37 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,71 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,53 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,18 (3H, s), 1,11 (3H, t, J=7,6 Hz), 0,79 (9H, s), 0,00 (6H, s).

Stupeň 6. 2-Ethyl-5-hydroxy-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Roztok 5-{[terc-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}-fenyl)-1H-benzimidazolu (ze stupně 5, 78 mg, 0,13 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) se při 0°C přidá tetrabutylamonium-fluorid (0,1M roztok v tetrahydrofuranu, 0,16 ml, 0,16 mmol). Reakční směs se 2,5 hodiny míchá při 0°C a poté zkoncentruje. Zbytek se rozpustí ve vodě (30 ml) a vodný roztok se extrahuje dichlormethanem (50 ml). Organická vrstva se vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu (eluční gradient od 20:1 do 10:1). Získá se 57 mg (92 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé amorfní látky: MS (ESI) m/z 479 $(M+M)^+$; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,76 (2H, d, J=7,6 Hz), 7,35-7,39 (6H, m), 6,9 (1H, s), 6,85 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,65 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,51 (1H, br.s),

19.02.04

3,17 (2H, br.s), 2,76 (2H, t, 6,6 Hz), 2,67 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,34 (3H, s), 1,20 (3H, t, J=7,6 Hz).

Příklad 91

2-Ethyl-4,5-dimethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[(3,4-Dimethyl-2-nitroanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 45 z 3,4-dimethyl-2-nitroanilinu a 4-bromfenylethylethanolu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,16 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,09 (1H, s), 7,03 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,91 (1H, s), 3,89-3,81 (2H, m), 2,83 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,27 (3H, s), 2,25 (3H, s)

Stupeň 2. 2-[(2-Amino-3,4-dimethylanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-[(3,4-dimethyl-2-nitroanilino)fenyl]ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,02 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,86 (1H, d, J=7,9 Hz), 6,62-6,58 (3H, m), 5,09 (1H, br.s), 3,77 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,74 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,27 (3H, s), 2,11 (3H, s)

Stupeň 3. 2-[4-(2-Ethyl-4,5-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[(2-amino-3,4-dimethylanilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. MS (EI) m/z 350 (M^+).

Stupeň 4. 2-[4-(2-Ethyl-4,5-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-4,5-dimethyl-1H--benzimidazol-1yl))fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,42 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,99 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,82 (1H, d, J=8,3 Hz), 3,98 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,99 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,82 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,63 (3H, s), 2,39 (3H, s), 1,26 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 5. 2-[4-(2-Ethyl-4,5-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 26 z 2-[4-(2-ethyl-4,5-dimethyl-1H--benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,42 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,00 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,82 (1H, d, J=8,2 Hz), 3,61 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,83 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,63 (3H, s), 2,39 (3H, s), 1,26 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 6. 2-[4-(2-Ethyl-4,5-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-4,5-dimethyl-1H--benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,39 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,99 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,83 (1H, d, J=8,2 Hz), 3,09 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,92-2,79 (4H, m), 2,63 (3H, s), 2,39 (3H, s), 1,27 (3H, t, J=7,6 Hz)

Stupeň 7. 2-Ethyl-4,5-dimethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-4,5-dimethyl-1H--benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR

19.02.04

($CDCl_3$) δ 7,76 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,30-7,19 (6H, m), 7,00 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,81 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,65 (1H, m), 3,56-3,54 (2H, m), 2,89 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,59 (3H, s), 2,38 (6H, s), 1,22 (3H, t, J=7,6 Hz).

Příklad 92

Sodná sůl 2-ethyl-4,5-dimethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 2-ethyl-4,5-dimethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu (z příkladu 91). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,59 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,39-7,30 (4H, m), 7,12 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,94 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,77 (1H, d, J=8,3 Hz), 3,13 (2H, m), 2,74-2,67 (4H, m), 2,48 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,27 (3H, s), 1,19 (3H, t, J=7,5 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1599, 1516, 1425, 1227, 1128, 1086 cm^{-1}.

Příklad 93

4,6-Dimethyl-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[4-(3,5-Dimethyl-2-nitroanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 4,6-dimethyl-2-fluornitrobenzenu a 4-aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,08 (1H, br.s), 7,22 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,13 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,91 (1H, s), 6,51 (1H, s), 3,89 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,87 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,47 (3H, s).

Stupeň 2. 2-[4-(2-Amino-3,5-dimethylanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 4 příkladu 1 z 2-[4-(3,5-dimethyl-2-nitroanilino)fenyl]ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 6,97-7,04 (2H, m), 6,78 (1H, s), 6,74 (1H, s), 6,59-6,67 (1H, s), 5,15 (1H, br.s), 3,76 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,74 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,18 (3H, s), 2,17 (3H, s).

Stupeň 3. 2-[4-(2-Ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[4-(2-amino-3,5-dimethylanilino)fenyl]ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. TLC RF=0,7 (hexan/ethylacetát=1:1).

Stupeň 4. 2-[4-(2-Ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-amino-3,5-dimethylanilino)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,42 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,1 Hz), 6,90 (1H, s), 6,71 (1H, s), 3,98 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,99 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,81 (2H, q, J=7,3 Hz), 2,65 (3H, s), 2,36 (3H, s), 1,24 (3H, t, J=7,3 Hz).

Stupeň 5. 1-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H--benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1H--benzimidazol-1-yl))fenyl]ethanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,42 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,0 Hz), 6,90 (1H, s), 6,71 (1H, s), 3,81 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,19 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,81 (2H, q, J=7,7 Hz), 2,67 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,25 (3H, t, J=7,7 Hz).

Stupeň 6. 2-[4-(2-Ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2--ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazolu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,42 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,90 (1H, s), 3,62 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,01 (2H, d, J=7,0 Hz), 2,81 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,66 (3H, s), 2,36 (3H, s), 1,25 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 7. 2-[4-(2-Ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1H--benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,40 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,89 (1H, s), 6,71 (1H, s), 3,07 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,77-2,89 (4H, m), 2,67 (3H, s), 2,36 (3H, s), 1,25 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 8. 2-Ethyl-4,6-dimethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1H--benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 7). Teplota tání: 108 až 112°C; MS (ESI) m/z 491 $(M+M)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,75 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,18-7,29 (6H, m), 6,89 (1H, s), 6,67 (1H, s), 6,62 (1H, br.s), 3,51 (2H, br. 2,86 (2H, br.s), 2,76 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,63 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,33 (3H, s), 1,20 (3H, t, J=7,4 Hz).

Příklad 94

5,6-Dimethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

19.02.04

Stupeň 1. 2-[(4,5-Dimethyl-2-nitroanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 45 ze 4,5-dimethyl-2-nitroanilinu a 4-bromfenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,39 (1H, br.s), 7,96 (1H, s), 7,27 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,21 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,01 (1H, s), 3,91 (2H, q, H=6,4 Hz), 2,90 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,20 (3H, s), 2,19 (3H, s).

Stupeň 2. 2-[(2-Amino-4,5-dimethylanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-[(4,5-dimethyl-2-nitroanilino)fenyl]ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,04 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,86 (1H, s), 6,64 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,61 (1H, s), 3,79 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,76 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,19 (3H, s), 2,12 (3H, s)

Stupeň 3. 2-[4-(2-Ethyl-5,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[(2-amino-4,5-dimethylanilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. MS (EI) m/z 350 (M^+).

Stupeň 4. 2-[4-(2-Ethyl-5,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5,6-dimethyl-1H--benzimidazol-1-yl))fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,52 (1H, s), 7,44 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,87 (1H, s), 4,00 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,76 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,36 (3H, s), 2,29 (3H, s), 1,31 (3H, t, J=7,5 Hz).

19.02.04

Stupeň 5. 2-[4-(2-Ethyl-5,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 26 z 2-[4-(2-ethyl-5,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4). TLC RF=0,70 (hexan/ethylacetát=1:1).

Stupeň 6. 2-[4-(2-Ethyl-5,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,53 (1H, s), 7,40 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,1 Hz), 6,87 (1H, s), 3,17 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,76 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,36 (3H, s), 2,29 (3H, s), 1,31 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 7. 2-Ethyl-5,6-dimethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,79 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,48 (1H, s), 7,29-7,15 (6H, m), 6,86 (1H, s), 6,60 (1H, br.s), 3,57-3,55 (2H, m), 2,91-2,89 (2H, m), 2,70 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,39 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,27 (3H, s), 1,25 (3H, t, J=7,5 Hz).

P ř í k l a d 9 5

Sodná sůl 5,6-dimethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 2-ethyl-5,6-dimethyl-1-(4-{2-[({[(4-methyl-

19.02.04

fenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu (z příkladu 94). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,60 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,39-7,32 (5H, m), 7,13 (2H, d, J=8,1), 6,86 (1H, s), 3,16 (2H, m), 2,73-2,64 (4H, m), 2,29 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,20 (3H, t, J=7,4 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1599, 1516, 1468, 1404, 1283, 1236, 1130, 1086 cm $^{-1}$.

P ř í k l a d 9 6

5,6-Dichlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[4-(4,5-Dichlor-2-nitroanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 2,4,5-trichlornitrobenzenu a 4-aminofenylethylalkoholu. MS (EI) m/z 327 (M^+).

Stupeň 2. 2-[4-(2-Amino-4,5-dichloranilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-[4-(4,5-dichlor-2-nitroanilino)fenyl]ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,16 (1H, s), 7,11 (2H, d, J=8,0 Hz), 6,87 (1H, s), 6,74 (2H, d, J=8,0 Hz), 5,10 (1H, br.s), 3,90-3,60 (2H, m), 2,79 (2H, t, J=7,0 Hz).

Stupeň 3. 2-[4-(5,6-Dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[4-(2-amino-4,5-dichloranilino)fenyl]ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. MS (EI) m/z 390 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,84 (1H, s), 7,45 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,16 (1H, s), 4,37 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,09 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,36 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,16 (3H, t, J=7,5 Hz).

19.02.04

Stupeň 4. 2-[4-(5,6-Dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(5,6-dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl))fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,84 (1H, s), 7,47 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,18 (1H, s), 4,10-3,94 (2H, m), 3,01 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 5. 2-[4-(5,6-Dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 26 z 2-[4-(5,6-dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4). MS (EI) m/z 359 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,85 (1H, s), 7,46 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,17 (1H, s), 3,62 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,02 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,76 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 6. 2-[4-(5,6-Dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z 2-[4-(5,6-dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl))fenyl]ethylazidu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,84 (1H, s), 7,43 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,22 (1H, s), 3,14 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,97 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,76 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,10 (2H, br.s), 1,34 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 7. 5,6-Dichlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(5,6-dichlor-2-ethyl-1H-

19.02.04

-benzimidazol-1-yl))fenyl]ethylaminu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,01 (1H, s), 7,70 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,46 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,36-7,29,(3H, m) 7,24 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,81 (1H, br.s), 3,57-3,46 (2H, m), 3,06-2,88 (4H, m), 2,38 (3H, s), 1,43 (3H, t, J=6,9 Hz).

P ř í k l a d 9 7

2-[4-(5,6-Dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethyl-(4--methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-[4-(5,6-dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol--1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4 příkladu 96). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,92 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,85 (1H, s), 7,37 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,16 (1H, s), 4,72 (1H, br.s), 4,38 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,03 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,75 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,44 (3H, s), 1,34 (3H, t, J=7,5 Hz).

P ř í k l a d 9 8

5,6-Dichlor-2-ethyl-1-(4-{2-[hydroxy-({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 1-[4-(2-{(terc-Butoxykarbonyl)[(terc-butoxykarbonyl)oxy]amino}ethyl)fenyl]-5,6-dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol

K míchané směsi 2-[4-(5,6-dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (z příkladu 96, 100 mg, 0,3 mmol), N,O-bisterc-butoxykarbonylhydroxylaminu (Baillie, L. C.; Batsanov, A.; Bearder, J. R.; Whiting, D. A., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1998, 20, 3471., 140 mg, 0,6 mmol) a trifenylfosfinu (158 mg, 0,6 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidá diethylazodikarboxylát (DEAD) (0,1 ml, 0,6 mmol). Vzniklá směs se 2,5 hodiny míchá při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku, načež se z ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek

se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (1:1) jako elučního činidla. Získá se 174 mg (kvant.) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě žluté amorfní látky: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,84 (1H, s), 7,46 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,25 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,16 (1H, s), 3,92 (2H, t, J=6,7 Hz), 3,05 (2H, t, J=6,7 Hz), 2,76 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,56 (9H, s), 1,46 (9H, s), 1,33 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 2. N-{2-[4-(5,6-Dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethyl}hydroxylamin

Směs 1-[4-(2-{(terc-butoxykarbonyl)[(terc-butoxykarbonyl)oxy]amino}ethyl)fenyl]-5,6-dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazolu (ze stupně 1, 174 mg, 0,3 mmol) a 2M kyseliny chlorovodíkové (3 ml) v ethylacetátu (20 ml) se 1 den míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije do vody (100 ml). Vodná směs se zneutralizuje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a extrahuje ethylacetátem (100 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Získá se 162 mg (kvant.) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě žlutého oleje: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 10,35 (2H, br.s), 7,89 (1H, s), 7,46-7,50 (2H, m), 7,29 (2H, d, J=6,8 Hz), 7,17 (1H, s), 3,37 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,12 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,80 (2H, J=6,9 Hz), 1,34 (3H, m).

Stupeň 3. 5,6-Dichlor-2-ethyl-1-(4-{2-[hydroxy({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Reakce se provádí způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 za použití N-{2-[4-(5,6-dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl))fenyl]ethyl}hydroxylaminu (ze stupně 2). MS (ESI) m/z 547 $(M+M)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,92 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,79 (2H, d, J=7,2 Hz), 7,34-7,45 (2H, m), 7,13-7,18 (4H, m), 3,85 (1H, br.s), 3,05 (2H, br.s), 2,66-2,80 (4H, m), 2,38 (3H, s), 1,32

19.02.04

(3H, t, J=7,4 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1654, 1517, 1452, 1164, 1095, 869 cm $^{-1}$.

P ř í k l a d 9 9

5,6-Dichlor-2-ethyl-1-(4-{cis-3-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]cyklobutyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. trans-3-Fenylcyklobutylbenzoát

K míchanému roztoku cis-3-fenylcyklobutanolu (Eckehard, V. D.; et al., Chem. Ber., 1993, 126, 2759., 4,6 g, 30,2 mmol), trifenylfosfinu (3,3 g, 59,1 mmol) a kyseliny benzoové (7,6 mg, 62,3 mmol) se při teplotě místnosti přidá diethylazodikarboxylát (DEAD) (10,9 g, 62,3 mmol). Vzniklá směs se 40 minut míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje. Zbytek se rozpustí v diethyletheru (100 ml) a diethyletherový roztok se promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným (50 ml), vodou (50 ml) a vodným chloridem sodným (50 ml). Organická vrstva se vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (10:1) jako elučního činidla se získá 6,52 g (86 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle žlutého oleje: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,71-7,20 (10H, m), 5,49-5,41 (1H, m), 3,82-3,72 (1H, m), 2,78-2,64 (4H, m).

Stupeň 2. trans-3-Fenylcyklobutanol

K roztoku trans-3-fenylcyklobutylbenzoátu (ze stupně 1, 6,5 g, 26,0 mmol) v methanolu (100 ml) se přidá 4M vodný hydroxid lithný (20 ml, 80 mmol). Výsledná směs se 10 minut míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje. Zbytek se rozpustí ve vodě (100 ml) a vodný roztok se extrahuje ethylacetátem (100 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (100 ml), vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (5:1) jako elučního činidla se

19.02.04

získá 3,65 g (93 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bezbarvého oleje: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,34-7,16 (5H, m), 4,60-4,51 (1H, m), 3,69-3,59 (1H, m), 2,55-2,37 (4H, m).

Stupeň 3. trans-3-(4-Nitrofenyl)cyklobutanol

Ke směsi kyseliny dusičné (dýmavé, 2,3 ml) a acetanhydridu (25 ml) se při -23°C přikape směs trans-3-fenylcyklobutylbenzoátu (ze stupně 2, 3,7 g, 24,6 mmol) a kyseliny sírové v acetanhydridu (25 ml). Vzniklá směs se 1,5 hodiny míchá v ledové lázni a poté nalije do vody (200 ml). Vodná směs se extrahuje dichlormethanem (2 x 100 ml). Organická vrstva se promyje vodou a vodným chloridem sodným (100 ml), vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Olejovitý zbytek se rozpustí v methanolu (100 ml) a k methanolickému roztoku se přidá vodný hydroxid lithný (50 ml). Výsledná směs se 10 minut míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje. Zbytek se rozpustí ve vodě (100 ml) a vodný roztok se extrahuje ethylacetátem (100 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným, vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (2:1) jako elučního činidla se získá 2,7 g (56 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle žlutého oleje: MS (EI) m/z 193 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,18 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,38 (2H, d, J=8,6 Hz), 4,62-4,52 (1H, m), 3,81-3,71 (1H, m), 2,54-2,45 (4H, m).

Stupeň 4. trans-3-(4-Aminofenyl)cyklobutanol

K míchanému roztoku trans-3-(4-nitrofenyl)cyklobutanolu (ze stupně 3, 1,0 g, 4,9 mmol) v methanolu (20 ml) se přidá 10% palladium na uhlíku (50 mg). Výsledná směs se 2,5 hodiny míchá při teplotě místnosti pod atmosférou vodíku. Katalyzátor se odfiltruje a promyje methanolem (100 ml) a ethylacetátem (100 ml). Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se 0,9 g (kvant.) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě

19.02.04

světle žluté pevné látky. MS (EI) m/z 163 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,03 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,66 (2H, d, J=8,3 Hz), 4,56-4,47 (1H, m), 3,58-3,48 (3H, m), 2,48-2,31 (2H, m), 1,73 (1H, d, J=5,1 Hz).

Stupeň 5. trans-3-[4-(4,5-Dichlor-2-nitroanilino)fenyl]-cyklobutanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 2,4,5-trichlornitrobenzenu a trans-3-(4-aminofenyl)cyklobutanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,40 (1H, br.s), 8,27 (1H, s), 7,33 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,22 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,19 (1H, s), 4,63-4,55 (1H, m), 3,73-3,63 (1H, m), 2,57-2,43 (4H, m). MS (EI) m/z: 352 (M^+).

Stupeň 6. trans-3-[4-(2-Amino-4,5-dichloranilino)fenyl]-cyklobutanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 6 z trans-3-[4-(4,5-dichlor-2-nitroanilino)fenyl]cyklobutanolu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,16 (1H, s), 7,12 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,86 (1H, s), 6,75 (2H, d, J=8,6 Hz), 5,08 (1H, br.s), 4,58-4,49 (1H, m), 3,77 (2H, br.s), 3,62-3,52 (1H, m), 2,50-2,34 (4H, m).

Stupeň 7. trans-3-[4-(5,6-Dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]cyklobutylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z trans-3-[4-(2-amino-4,5-dichloranilino)fenyl]cyklobutanolu (ze stupně 6) a propionylchloridu. TLC RF=0,56 (ethylacetát/hexan=1:1).

Stupeň 8. trans-3-[4-(5,6-Dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]cyklobutanol

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z trans-3-[4-(2-amino-4,5-dichloranilino)fenyl]cyklobutylpropionátu (ze stupně 7). MS (EI) m/z: 360 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,85 (1H, br.s), 7,45 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,18 (1H, br.s), 4,65-4,55 (1H, m), 3,83-3,73 (1H, m), 2,77 (2H, q, J=7,5 Hz, (2,63-2,48 (4H, m), 1,34 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 9. cis-3-[4-(5,6-Dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]cyklobutylazid

K míchanému roztoku trans-3-[4-(5,6-dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]cyklobutanolu (ze stupně 8, 572 mg, 1,6 mmol), trifenylfosfinu (623 mg, 2,4 mmol) a difenylfosforylazidu (DPPA) (655 mg, 2,4 mmol) v tetrahydrofuranu (8 ml) se při teplotě místnosti přidá diethylazodikarboxylát (415 mg, 2,4 mmol). Vzniklá směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti a poté zředí ethylacetátem (100 ml). Ethylacetátová směs se promyje vodou (100 ml) a vodným chloridem sodným (100 ml). Organická vrstva se vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (2:1) se získá 506 mg (83 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky: MS (EI) m/z: 385 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,84 (1H, br.s), 7,42 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,17 (1H, br.s), 3,98-3,88 (1H, m), 3,37-3,25 (1H, m), 2,89-2,75 (2H, m), 2,77 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,34-2,23 (2H, m), 1,34 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 10. cis-3-[4-(5,6-Dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]cyklobutylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z cis-3-[4-(5,6-dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl))fenyl]cyklobutylazidu (ze stupně 9). MS (EI) m/z 359 (M^+); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,84 (1H, br.s), 7,41 (2H,

d, J=8,4 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,17 (1H, br.s), 3,55-3,43 (1H, m), 3,24-3,12 (1H, m), 2,87-2,73 (4H, m), 1,91-1,80 (2H, m), 1,34 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 11. 5,6-Dichlor-2-ethyl-1-(4{-cis-3-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]cyklobutyl}fenyl)-1H--benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z cis-3-[4-(5,6-dichlor-2-ethyl--1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]cyklobutylaminu (ze stupně 10). MS (ESI) m/z 557 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,85 (1H, br.s), 7,79 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,42 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,36 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,17 (1H, br.s), 4,35-4,26 (1H, m), 3,35-3,25 (1H, m), 2,93-2,83 (2H, m), 2,78 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,46 (3H, s), 2,19-2,07 (2H, m), 1,34 (3H, t, J=7,6 Hz).

P ř í k l a d 1 0 0

5,6-Dichlor-1-(4-{1,1-dimethyl-2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[4-(4,5-Dichlor-2-nitroanilino)fenyl]-2-methylpropannitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 2,4,5-trichlornitroanilinu a 2--(4-aminofenyl)-2-methylpropannitrilu (Axton, C. A.; et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1, 1992, 17, 2203). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,38 (1H, br), 8,31 (1H, s), 7,54 (2H, d, J=8,58 Hz), 7,30-7,22 (3H, m) 1,75 (6H, s).

Stupeň 2. 2-[4-(2-Amino-4,5-dichloranilino)fenyl]-2-methylpropannitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-[4-(4,5-dichlor-2-nitroanili-

19.02.04

no)fenyl]-2-methylpropannitrilu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,41 (1H, s), 7,30 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,09 (1H, s), 6,90 (1H, s), 6,80 (2H, d, J=8,4 Hz), 5,22 (2H, s), 1,62 (6H, s).

Stupeň 3. 2-[4-(5,6-Dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]-2-methylpropannitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[4-(2-amino-4,5-dichloranilino)fenyl]-2-methylpropannitrilu (ze stupně 2) a propionylchloridu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,91 (1H, s), 7,78 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,24 (1H, s), 2,83 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,89 (6H, s), 1,42 (3H, t, J=7,3 Hz).

Stupeň 4. 5,6-Dichlor-1-(4-{1,1-dimethyl-2-[{[(4-methyfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-1H-benzimidazol

Směs 2-[4-(5,6-dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]-2-methylpropannitrilu (ze stupně 3, 102 mg, 0,28 mmol), oxidu platičitého (jedna dávka), chloroformu (0,5 ml) v ethanolu (15 ml) se při teplotě místnosti míchá pod atmosférou vodíku (0,45 MPa). Po 8 hodinách se reakční směs přefiltruje přes vrstvu Celitu a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se suspenduje v dichlormethanu (10 ml). K dichlormethanové suspenzi se při teplotě místnosti přidá p-toluensulfonylisokyanát (0,3 ml, 1,96 mmol) a triethylamin (0,3 ml, 2,1 mmol). Po 0,5 hodiny se směs zkoncentruje. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu (100 ml) a dichlormethanový roztok se promyje 10% vodnou kyselinou citronovou (50 ml), vodou (50 ml) a vodným chloridem sodným (50 ml). Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se přečistí preparativní TLC za použití směsi ethylacetátu a hexanu (2:1) jako elučního činidla. Získá se 62 mg (37 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,83 (1H,

19.02.04

s), 7,67 (2H, d, J=9,3 Hz), 7,55 (2H, d, J=9,3 Hz), 7,38-7,22 (4H, m), 7,18 (1H, s), 3,45 (1H, br), 2,76 (2H, q, J=8,4 Hz), 2,34 (3H, s), 1,37 (6H, s), 1,31 (3H, t, J=8,2 Hz).

P ř í k l a d 1 0 1

Stupeň 1. Ethyl-[4-(4,5-dichlor-2-nitroanilino)fenyl]acetát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z ethyl-2,4,5-trichlornitrobenzenu a 4-aminofenylacetátu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,41 (1H, s), 8,32 (1H, s), 7,37 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,28 (1H, s), 7,22 (2H, d, J=8,3 Hz), 4,19 (2H, q, J=7,1 Hz), 3,66 (2H, s), 1,29 (3H, t, J=7,1 Hz).

Stupeň 2. Ethyl-[4-(2-Amino-4,5-dichloranilino)fenyl]acetát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z ethyl [4-(4,5-dichlor-2-nitroanilino)fenyl]acetátu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,16 (1H, s), 7,15 (2H, d, J=7,5 Hz), 6,86 (1H, s), 6,72 (2H, d, J=7,1 Hz), 5,12 (1H, br.s), 4,15 (2H, q, J=7,0 Hz), 3,79 (2H, br), 3,54 (2H, s), 1,26 (3H, t, J=7,1 Hz).

Stupeň 3. Ethyl [4-(5,6-dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]acetát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z ethyl [4-(2-amino-4,5-dichloranilino)fenyl]acetátu (ze stupně 2) a propionylchloridu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,84 (1H, s), 7,52 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,19 (1H, s), 4,22 (2H, q, J=7,1 Hz), 3,75 (2H, s), 2,77 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,32 (3H, t, J=7,1 Hz).

Stupeň 4. [4-(5,6-Dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]-octová kyselina

19.02.04

K míchanému roztoku ethyl-[4-(5,6-dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]acetátu (ze stupně 3, 1,30 g, 3,4 mmol) v methanolu se při teplotě místnosti přidá 2M vodný hydroxid sodný (3,4 ml). Po 1 hodině se reakční směs zkoncentruje a zbytek se zředí vodou (200 ml). Vodná směs se promyje diethyletherem (100 ml). Vodná vrstva se okyselí 2M kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje směsí ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1 objemově, 300 ml). Organický extrakt se promyje vodou (200 ml) a vodným chloridem sodným (200 ml), vysuší síranem hořečnatým a odstraní se rozpouštědlo. Získá se 1,02 g (86 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílého prášku: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,94 (1H, s), 7,56-7,45 (4H, m), 7,26 (1H, s), 3,72 (2H, s), 2,72 (2H, q, J=7,3 Hz), 1,22 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 5. 2-[4-(5,6-Dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]acetamid

Směs [4-(5,6-dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]octové kyseliny (ze stupně 4, 0,81 g, 2,3 mmol) a thionylchloridu (10 ml) se 0,5 hodiny míchá a poté zkoncentruje. Ke zbytku se přidá hydroxid amonný (28% NH_3 ve vodě, 50 ml). Výsledná směs se extrahuje směsí ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1 objemově, 200 ml). Extrakt se promyje vodným chloridem sodným (2 x 100 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu (20:1) jako elučního činidla. Získá se 349 mg (44 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě žluté pevné látky: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,93 (1H, s), 7,58 (1H, br), 7,51 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,47 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,27 (1H, s), 7,00 (1H, br), 3,51 (2H, s), 2,71 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,21 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 6. 2-[4-(5,6-Dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]-N-({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)acetamid

19.02.04

Směs 2-[4-(5,6-dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]acetamidu (ze stupně 5, 105 mg, 0,30 mmol), p-toluensulfonylisokyanátu (0,07 ml, 0,45 mmol), toluenu (10 ml) a tetrahydrofuranu (5 ml) se zahřívá ke zpětnému toku. Po 6 hodinách se k směsi přidá další p-toluensulfonylisokyanát (0,1 ml). Reakční směs se 3 hodiny zahřívá, poté ochladí, nechá stát 2 dny při teplotě místnosti a zkoncentruje. Zbytek se přečistí přeparativní TLC za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 150 mg (92 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bezbarvé amorfní pevné látky: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,78 (1H, s), 7,95 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,84 (1H, s), 7,54 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,18 (1H, s), 3,78 (2H, s), 2,77 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,41 (3H, s), 1,35 (3H, t, J=7,5 Hz).

P ř í k l a d 1 0 2

5,6-Dichlor-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[4-(5,6-Dichlor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethyl-formiát

Směs 2-[(4,5-dichlor-2-anilino)fenyl]ethanolu (450 mg, 1,42 mmol) a kyseliny mravenčí (7 ml) se 4 hodiny míchá při teplotě zpětného toku, poté ochladí a zalkalizuje 2M vodným hydroxidem sodným. Výsledná směs se extrahuje ethylacetátem (50 ml). Extrakty se vysuší síranem hořečnatým. Získá se 480 mg (kvant.) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě hnědého oleje: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,10 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,49-7,41 (4H, m), 4,47 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,10 (2H, t, J=6,8 Hz).

Stupeň 2. 2-[4-(5,6-Dichlor-1H-benzimidazol-1-fenyl]ethanol

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(5,6-dichlor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylformiátu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,08 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,49-7,40 (4H, m), 3,97 (2H, q, J=6,4 Hz), 2,99 (2H, t, J=6,4 Hz).

Stupeň 3. 2-[4-(5,6-Dichlor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 26 z 2-[4-(5,6-dichlor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 2). MS (EI) m/z 332 (M^+).

Stupeň 4. 2-[4-(5,6-Dichlor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(5,6-dichlor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,09 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,45-7,38 (4H, m), 3,06 (2H, m), 2,87 (2H, t, J=6,6 Hz).

Stupeň 5. 5,6-Dichlor-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(5,6-dichlor-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,11 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,72 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,58 (1H, s) 7,38 (4H, s), 7,28 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,72 (1H, m), 3,56 (2H, q, J=6,9 Hz), 2,92 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,38 (3H, s).

P ř í k l a d 1 0 3

Sodná sůl 5,6-dichlor-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]1ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 5,6-dichlor-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu (z příkladu 102). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 8,55 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,50-7,44 (4H, m), 7,29 (2H, d J=8,4 Hz), 7,01 (2H, d, J=8,4 Hz), 3,02 (2H, m), 2,61 (2H, m), 2,16 (3H, s); IR (KBr) ν_{max} 1601, 1516, 1487, 1450, 1128, 1084 cm^{-1}.

Příklad 104

6-Chlor-5-trifluormethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[(5-Chlor-4-trifluormethyl-2-nitroanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 2,4-dichlor-5-trifluormethyl-nitrobenzenu a 4-aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,69 (1H, br.s), 8,58 (1H, s), 7,37 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,23 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,19 (1H, s), 3,93 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,94 (2H, t, J=6,4 Hz).

Stupeň 2. 2-[(2-Amino-5-chlor-4-trifluormethylanilino)-fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-[(5-chlor-4-trifluormethyl-2-nitroanilino)fenyl]ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,17-7,15 (3H, m), 7,05 (1H, s), 6,92-6,88 (2H, m), 5,48 (1H, br.s), 3,85 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,83 (2H, t, J=6,6 Hz).

Stupeň 3. 2-[4-(6-Chlor-2-ethyl-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[(2-amino-5-chlor-4-trifluor-

19.02.04

methylanilino)fenyl]ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. MS (EI) 424 (M^+).

Stupeň 4. 2-[4-(6-Chlor-2-ethyl-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(6-chlor-2-ethyl-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,11 (1H, s), 7,50 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,21 (1H, s), 4,03-3,98 (2H, m), 3,02 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 5 2-[4-(6-Chlor-2-ethyl-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 26 z 2-[4-(6-Chlor-2-ethyl-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,11 (1H, s), 7,49 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,20 (1H, s), 3,63 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,03 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,4 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,4 Hz).

Stupeň 6. 2-[4-(6-Chlor-2-ethyl-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(6-chlor-2-ethyl-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,11 (1H, s), 7,45 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,29-7,26 (2H, m), 7,23 (1H, s), 3,11 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,92 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,5 Hz).

19.02.04

Stupeň 7. 2-Ethyl-6-chlor-5-trifluormethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(6-chlor-2-ethyl-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,09 (1H, s), 7,74 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,42 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,30-7,26 (4H, m), 7,18 (1H, s), 6,76 (1H, m), 3,59 (2H, q, J=7,0 Hz), 2,96 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,6 Hz).

Příklad 105

Sodná sůl 6-chlor-5-trifluormethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 2-ethyl-6-chlor-5-trifluormethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}-fenyl)-1H-benzimidazolu (z příkladu 104). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ .quadrature,8,15 (1H, s), 7,59 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,46-7,39 (4H, m), 7,33 (1H, s), 7,12 (2H, d, J=8,4 Hz), 3,15 (2H, m), 2,78-2,71 (4H, m), 1,24 (3H, t, J=7,5 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1601, 1518, 1431, 1398, 1348, 1306, 1128, 1084 cm^{-1}.

Příklad 106

4-(6-Chlor-2-ethyl-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-[4-(6-chlor-2-ethyl-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4 příkladu 104). Teplota tání:170 až 173°C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,12 (1H, s), 7,94-7,91 (2H, m), 7,41-7,24 (6H, m) 7,19 (1H, s), 4,39 (2H, t,

J=6,8 Hz), 3,04 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,78 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,44 (3H, s), 1,35 (3H, t, J=7,6 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1746, 1518, 1342, 1232, 1159, 1132, 1086 cm^{-1}.

Příklad 107

Sodná sůl 4-(6-chlor-2-ethyl-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 4-(6-chlor-2-ethyl-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu (z příkladu 106). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 8,15 (1H, s), 7,59 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,47 (4H, s), 7,34 (1H, s), 7,15 (2H, d, J=8,1 Hz), 3,96 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,86 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,75 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,28 (3H, s), 1,24 (3H, t, J=7,4 Hz).

Příklad 108

5-Chlor-6-methyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[(4-Chlor-5-methyl-2-nitroanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 2,5-dichlor-4-methylnitrobenzenu a 4-aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,40 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,31 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,21 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,05 (1H, s), 3,93-3,91 (2H, m), 2,91 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,29 (3H, s)

Stupeň 2. 2-[(2-Amino-4-chlor-5-methylanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-[(4-chlor-5-methyl-2-nitro-anilino)fenyl]ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,06 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,93 (1H, s), 6,79 (1H, s), 6,67 (2H, d,

19.02.04

J=8,6 Hz), 3,80 (2H, d, J=6,4 Hz), 2,77 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,21 (3H, s).

Stupeň 3. 2-[4-(5-Chlor-2-ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[(2-amino-4-chlor-5-methylanilino)fenyl]ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. MS (EI) m/z 370 (M^+)

Stupeň 4. 2-[4-(5-Chlor-2-ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(5-chlor-2-ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,74 (1H, s), 7,47 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,93 (1H, s), 4,00 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,02 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,76 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,39 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 5. 2-[4-(5-Chlor-2-ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 26 z 2-[4-(5-chlor-2-ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,75 (1H, s), 7,45 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,27 (1H, s), 3,62 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,02 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,76 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,40 (3H, t), 1,33 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 6. 2-[4-(5-Chlor-2-ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylamin

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(5-chlor-2-ethyl-6-methyl--1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,75 (1H, s), 7,42 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,93 (1H, s), 3,10 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,90 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,76 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,40 (3H, s), 1,33 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 7. 2-Ethyl-5-chlor-6-methyl-1-(4-{2-[([[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino]karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(5-chlor-2-ethyl-6-methyl--1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,75-7,72 (3H, m), 7,38-7,23 (6H, m), 6,91 (1H, s), 6,73-6,69 (1H, m), 3,62-3,55 (2H, m), 2,94 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,75 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,40 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,30 (3H, t, J=7,6 Hz).

P ř í k l a d 1 0 9

Sodná sůl 5-chlor-6-methyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 2-ethyl-5-chlor-6-methyl-1-(4-{2-[([[(4--methylfenyl)sulfonyl]amino]karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H--benzimidazolu (z příkladu 108). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,68 (1H, s), 7,60 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,41-7,35 (4H, m), 7,13 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,05 (1H, s), 3,17-3,15 (2H, m), 2,75-2,65 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,27 (3H, s), 1,20 (3H, t, J=7,5 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1599, 1516, 1456, 1402, 1128, 1084, 1001 cm^{-1}.

P ř í k l a d 1 1 0

19.02.04

6-Chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-5-[(methylsulfonyl)amino]--1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2-[4-(5-Chlor-2,4-dinitroanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 2,4-dichlor-1,5-dinitrobenzenu a 4-aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,81 (1H, br.s), 9,07 (1H, s), 7,40 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,25 (2H, d, J=8,3Hz), 7,17 (1H, s), 3,95 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,95 (2H, t, J=6,6 Hz).

Stupeň 2. 2-[4-(2-Amino-5-chlor-4-nitroanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 40 z 2-[4-(5-chlor-2,4-dinitro-anilino)fenyl]ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,54 (1H, s), 7,24 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,11 (1H, s), 7,03 (2H, d, J=8,6 Hz), 5,76 (1H, br.s), 3,89 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,65 (2H, br.s), 2,87 (2H, t, J=6,4 Hz), 1,28 (1H, s).

Stupeň 3. 2-[4-(6-Chlor-2-ethyl-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[4-(2-amino-5-chlor-4-nitro-anilino)fenyl]ethanolu (ze stupně 2) a propionylchloridu. TLC Rf=0,8 (hexan/ethylacetát=1:2).

Stupeň 4. 2-[4-(6-Chlor-2-ethyl-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-amino-5-chlor-4-nitro-anilino)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,34 (1H, s), 7,50 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,0 Hz),

19.02.04

7,19 (1H, s), 4,00 (2H, t, J=6,3 Hz), 3,02 (2H, t, J=6,3 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,62 (1H, s) 1,36 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 5. 6-Chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-5-nitro--1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(6-chlor-2-ethyl-5-nitro-1H--benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,34 (1H, s), 7,50 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,19 (1H, s), 3,84 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,22 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,37 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 6. 6-Chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-ylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 4 příkladu 89 z 6-chlor-1-[4-(2-chlorethyl)-fenyl]-2-ethyl-5-nitro-1H-benzimidazolu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,43 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,16 (1H, s), 7,02 (1H, s), 3,96 (2H, br.s), 3,81 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,19 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,74 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,33 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 7. N-{6-Chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H--benzimidazol-5-yl}methansulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 40 z 6-chlor-1-[4-(2-chlorethyl)-fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-ylaminu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,70 (1H, s), 7,55 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,50 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,13 (1H, s), 3,95 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,16 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,97 (3H, s), 2,71 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,21 (3H, t, 7,6 Hz).

Stupeň 8. N-{1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-6-chlor-2-ethyl-1H--benzimidazol-5-yl}methansulfonamid

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z N-{6-chlor-1-[4-(2-chlorethyl)-fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}methansulfonamidu (ze stupně 7). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,47 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,16 (1H, s), 6,78 (1H, s),3,63 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,98-3,05 (5H, m), 2,77 (2H, q, J=7,4 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,4 Hz).

Stupeň 9. N-{1-[4-(2-Aminoethyl)fenyl]-6-chlor-2-ethyl-1H--benzimidazol-5-yl}methansulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z N-{1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-6--chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}methansulfonamidu (ze stupně 8). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,03 (1H, s), 7,43 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,26 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,17 (1H, s), 3,33 (2H, br.s), 3,08 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,96 (3H, s), 2,88 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 10. 6-Chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-5-[(methyl-sulfonyl)amino]-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z N-{1-[4-(2-aminoethyl)fenyl]-6--chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}methansulfonamidu (ze stupně 9). Teplota tání: 101 až 123°C; MS (ESI) m/z 590 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,04 (1H, s), 7,73 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,42 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,25-7,33 (4H, m), 7,16 (1H, s), 6,68 (1H, br.s), 3,58 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,93-2,98 (5H, m), 2,77 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,45 (3H, s), 1,35 (3H, t, J=7,5 Hz); IR (KBr) ν_{max} 1654, 1517, 1467, 1336, 1151, 1089, 972 cm^{-1}.

Příklad 111

19.02.04

6-Chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5-karboxamid

Stupeň 1. 2-Chlor-4-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]-5-nitrobenzonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 2,4-dichlor-5-nitrobenzonitrilu (Grivsky, E. M.; Hitchings, G. H., Ind. Chim. Belge., 1974, 39, 490) a 4-aminofenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,81 (1H, br.s), 8,56 (1H, s), 7,39 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,23 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,15 (1H, s), 3,93 (2H, t, J=6,2 Hz), 2,94 (2H, t, J=6,2 Hz), 1,62 (1H, br.s).

Stupeň 2. 5-Amino-2-chlor-4-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]-benzonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-chlor-4-[4-(2-hydroxyethyl)-anilino]-5-nitrobenzonitrilu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,23 (4H, d, J=8,3 Hz), 6,99-7,33 (2H, m), 3,88 (2H, t, J=6,1 Hz), 3,56 (1H, br.s), 2,87 (2H, t, J=6,1 Hz).

Stupeň 3. 2-[4-(6-Chlor-5-kyano-2-ethyl-1H-benzimidazol-1--yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 5-amino-2-chlor-4-[4-(2-hydroxy-ethyl)anilino]benzonitrilu (ze stupně 2) a propionylchloridu. TLC Rf=0,5 (hexan/ethylacetát=1:2).

Stupeň 4. 6-Chlor-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-1H-benz-imidazol-5-karbonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(6-chlor-5-kyano-2-ethyl-1H--benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR

19.02.04

($CDCl_3$) δ 8,04 (1H, s), 7,52 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,19 (1H, s), 4,02 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,03 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 5. 6-Chlor-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-1H--benzimidazol-5-karboxamid

Ke směsi 6-chlor-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-1H--benzimidazol-5-karbonitrilu (ze stupně 4, 2,4 g, 7,4 mmol), dimethylsulfoxidu (0,7 ml, 8,8 mmol) a methanolu (100 ml) se přidá 30% vodný peroxid vodíku (1,3 ml, 11 mmol)a 0,2M vodný hydroxid sodný (0,7 ml, 0,14 mmol). Výsledná směs se 2 hodiny míchá při 50°C, načež se z ní odstraní rozpouštědlo. Vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší za sníženého tlaku. Získá se 1,9 g (76 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle růžové pevné látky: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,69 (1H, br.s), 7,61 (1H, s), 7,33-7,40 (4H, m), 6,95 (1H, s), 4,64 (1H, br.s), 3,59 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,74 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,62 (2H, q, J=7,4 Hz), 1,11 (3H, t, J=7,4 Hz).

Stupeň 6. 6-Chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H--benzimidazol-5-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 6-chlor-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-1H-benzimidazol-5-karboxamidu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,71 (1H, br.s), 7,62 (1H, s), 7,36-7,47 (5H, m), 6,95 (1H, s) 3,85 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,06 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,63 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,11 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 7. 1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-6-chlor-2-ethyl-1H--benzimidazol-5-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 6-chlor-1-[4-(2-chlorethyl)-fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-karboxamidu (ze stupně 6).

19.02.04

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,80 (1H, br.s), 7,71 (1H, s), 7,46-7,57 (5H, m), 7,04 (1H, s), 3,65 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,98 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,72 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,21 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 8. 1-[4-(2-Aminoethyl)fenyl]-6-chlor-2-ethyl-1H--benzimidazol-5-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z 1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-6--chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-karboxamidu (ze stupně 7). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,80 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,39-7,50 (5H, m), 7,08 (1H, s), 2,49-2,89 (6H, m), 1,21 (3H, t, J=7,4 Hz).

Stupeň 9. 6-Chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5--karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 1-[4-(2-aminoethyl)fenyl]-6--chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-karboxamidu (ze stupně 8).

Teplota tání: 152 až 163°C; MS (ESI) m/z 540 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,81 (1H, br.s), 7,72-7,75 (3H, m), 7,51 (1H, br.s), 7,33-7,44 (6H, m), 7,06 (1H, s), 3,26 (2H, br.s), 2,68-2,80 (4H, m), 2,34 (3H, s), 1,23 (3H, t, J=7,5 Hz); IR (KBr) ν_{max} 3395, 1664, 1519, 1396, 1161, 1089, 991 cm^{-1}.

P ř í k l a d 1 1 2

6-Chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5-karboxylová kyselina

Směs 6-chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5--karboxamidu (z příkladu 111, 140 mg, 0,26 mmol) a hydroxidu draselného (63 mg, 0,8 mmol) v methanolu (10 ml) se 1 den

19.02.04

míchá při 100°C a poté nalije do vody. Vodná směs se okyselí 2M kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje ethylacetátem (50 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (30 ml), vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu (10:1) jako elučního činidla. Získá se 36 mg (25 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky. Teplota tání: 145 až 150°C; MS (ESI) m/z 541 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 8,10 (1H, s), 7,76 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,36-7,47 (6H, m), 7,10 (1H, s) 3,28 (2H, m), 2,69-2,81 (4H, m), 2,34 (3H, s), 1,24 (3H, t, J=7,5 Hz); IR (KBr) ν_{max} : 3450, 1701, 1517, 1340, 1163, 1091, 900 cm^{-1}.

Příklad 113

N-[6-Chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5-yl]acetamid

Stupeň 1. N-{6-Chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H--benzimidazol-5-yl}acetamid

K roztoku 6-chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H--benzimidazol-5-ylaminu (ze stupně 6 příkladu 110, 100 mg, 0,3 mmol) v pyridinu (7 ml) se při 0°C pod atmosférou dusíku přikape acetylchlorid (0,03 ml, 0,33 mmol). Reakční směs se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti a poté nalije do vody (20 ml). Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (50 ml). Organická vrstva se promyje 2M vodným hydroxidem sodným (30 ml) a vodným chloridem sodným, vysuší síranem sodným a odstraní se z ní rozpouštědlo. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (1:3) jako elučního činidla. Získá se 110 mg (98 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,66 (1H, s), 7,56 (1H, br.s), 7,45 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,12 (1H, s), 3,82 (2H, t, J=7,1

19.02.04

Hz), 3,19 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,26 (3H, s), 1,34 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 2. N-{1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-6-chlor-2-ethyl-1H--benzimidazol-5-yl}acetamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z N-{6-chlor-1-[4-(2-chlorethyl)-fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}acetamidu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 8,66 (1H, s), 7,55 (1H, br.s), 7,45 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,11 (1H, s), 3,62 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,02 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,76 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,26 (3H, s), 1,34 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 3. N-{1-[4-(2-Aminoethyl)fenyl]-6-chlor-2-ethyl-1H--benzimidazol-5-yl}acetamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z N-{1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-6--chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}acetamidu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,66 (1H, s), 7,55 (1H, br.s), 7,42 (2H, d, J=6,6 Hz), 7,27-7,29 (2H, m), 7,12 (1H, s), 3,08 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,88 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,75 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,26 (3H, s), 1,34 (3H, t, J=7,4 Hz).

Stupeň 4. N-[6-Chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5--yl]acetamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z N-{1-[4-(2-aminoethyl)fenyl]-6--chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}acetamidu (ze stupně 3). Teplota tání: 125 až 133°C; MS (ESI) m/z 554 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,64 (1H, s), 7,74 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,55 (1H, br.s), 7,25-7,39 (1H, s), 7,08 (1H, s), 3,53-3,61 (2H, m), 2,94 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,75 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,41 (3H, s),

19.02.04

2,27 (3H, s), 1,32 (3H, t, J=7,4 Hz); IR (KBr) ν_{max} 3390, 1676, 1517, 1240, 1161, 1089, 1018, 972 cm^{-1}.

Příklad 114

6-Ethyl-5-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)-amino]ethyl}fenyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzimidazol

Stupeň 1. 2-{4-[(6-Nitro-1,3-benzodioxol-5-yl)amino]fenyl}-ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 45 z 5-amino-6-nitro-1,3-benzodioxolu a 4-bromfenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ :10,07 (1H, br.s), 7,62 (1H, s), 7,29 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,20 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,58 (1H, s), 5,98 (2H, s), 3,90 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,90 (2H, t, J=6,6 Hz).

Stupeň 2. 2-{4-[(6-Amino-1,3-benzodioxol-5-yl)amino]fenyl}-ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-{4-[(6-nitro-1,3-benzodioxol--5-yl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,26 (1H, s), 7,04 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,60 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,39 (1H, s), 5,87 (2H, s), 4,96 (1H, br.s), 3,80 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,64 (2H, br.s), 2,76 (2h, t, J=6,4 Hz).

Stupeň 3. 2-[4-(6-Ethyl-5H-[1,3]dioxol[4,5-f]benzimidazol-5--yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-{4-[(6-amino-1,3-benzodioxol-5--yl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 2) a propionylalkoholu. TLC Rf=0,5 (hexan/ethylacetát=1:2).

Stupeň 4. 2-[4-(6-Ethyl-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzimidazol-5--yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-{4-[(6-amino-1,3-benzodioxol-5-yl)amino]fenyl}ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,43 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,19 (1H, s), 6,53 (1H, s), 5,94 (2H, s), 3,98 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,99 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,73 (2H, q, J=7,4 Hz), 1,31 (3H, t, J=7,4 Hz).

Stupeň 5. 5-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-6-ethyl-5H-[1,3]dioxolo-[4,5-f]benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(6-ethyl-5H-[1,3]dioxolo-[4,5-f]benzimidazol-5-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,42 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,19 (1H, s), 6,54 (1H, s), 5,94 (2H, s), 3,81 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,19 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,72 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,31 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 6. 2-[4-(6-Ethyl-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzimidazol-5-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 5-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-6-ethyl-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzimidazolu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,42 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,19 (1H, s), 6,53 (1H, s), 5,93 (2H, s), 3,60 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,73 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,31 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 7. 2-[4-(6-Ethyl-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzimidazol-5-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(6-ethyl-5H-[1,3]dioxolo-[4,5-f]benzimidazol-5-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,40 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,22-7,28 (2H, m), 7,19 (1H,

19.02.04

s), 6,54 (1H, s), 5,93 (2H, s), 3,05 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,86 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,73 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,31 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 8. 6-Ethyl-5-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(6-ethyl-5H-[1,3]dioxolo-[4,5-f]benzimidazol-5-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 7). MS (ESI) m/z 507 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,75 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,35-7,37 (6H, m), 7,16 (1H, s), 6,55 (1H, s), 5,97 (2H, s), 2,76 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,65 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,50 (2H, br.s), 2,34 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,6 Hz).

Příklad 115

Sodná sůl 6-ethyl-5-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]benz-imidazolu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 6-ethyl-5-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]-benzimidazolu (z příkladu 114). Teplota tání:140 až 155°C; IR (KBr) ν_{max} 3384, 2873, 1600, 1519, 1460, 1155, 1128, 1085, 1037, 945, 813 cm^{-1}.

Příklad 116

2-Ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)-amino]ethyl}fenyl)-6,7-dihydro-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]benz-imidazol

Stupeň 1. 7-Nitro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-amin

Ke směsi 6,7-dinitro-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxinu (Takakis, I. M.; Hadjimihalakis, P.M. J. Heterocyclic. Chem., 1991, 28, 625., 13 g, 57,8 mmol) a kyseliny octové (150 ml) se při teplotě místnosti přidá železný prach (9,6 g, 172,5 mmol). Vzniklá směs se 30 minut zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí a přefiltruje přes vrstvu Celitu. Filtrát se zkoncentruje. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (eluční gradient od 1:1 do 1:2). Získá se 3,22 g (28 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě oranžové pevné látky: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,67 (1H, s), 6,23 (1H, s), 5,85 (2H, br.s), 4,19-4,33 (4H, m).

Stupeň 2. 2-{4-[(7-Nitro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6--yl)amino]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 45 ze 7-nitro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-aminu (ze stupně 1) a 4-bromfenylethylalkoholu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,77 (1H, s), 7,26 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,19 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,64 (1H, s), 4,20-4,31 (4H, m), 3,89 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,88 (2H, t, J=6,4 Hz).

Stupeň 3. 2-{4-[(7-Amino-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-amino]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-{4-[(7-nitro-2,3-dihydro-1,4--benzodioxin-6-yl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,02-7,05 (2H, m), 6,62-6,65 (3H, m), 6,33 (1H, s), 5,00 (1H, br.s), 4,15-4,24 (4H, m), 3,79 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,53 (2H, br.s), 2,76 (2H, t, J=6,6 Hz)

Stupeň 4. 2-[4-(2-Ethyl-6,7-dihydro-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-{4-[(7-amino-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 3) a propionylchloridu. TLC Rf=0,5 (hexan:ethylacetát=1:2).

Stupeň 5. 2-[4-(2-Ethyl-6,7-dihydro-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-{4-[(7-amino-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)amino]fenyl}ethylpropionátu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,42 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,25-7,28 (3H, m), 6,58 (1H, s), 4,21-4,27 (4H, m) 3,97 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,98 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,74 (2H, q, J=7,3 Hz), 1,31 (3H, t, J=7,3 Hz).

Stupeň 6. 1-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-6,7-dihydro-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-6,7-dihydro-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,40 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,26-7,39 (3H, m), 6,58 (1H, s), 4,25 (4H, s), 3,80 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,20 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,74 (2H, q, J=7,6Hz), 1,31 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 7. 2-[4-(2-Ethyl-6,7-dihydro-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-6,7-dihydro-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazolu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,40 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,24-7,29 (3H, m), 6,57 (1H, s), 4,21-4,26 (4H, m), 3,59 (2H, t, J=7,0

Hz), 2,99 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,73 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,30 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 8. 2-[4-(2-Ethyl-6,7-dihydro-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-6,7-dihydro-1H--[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 77,40 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,24-7,27 (3H, m), 6,62 (1H, s), 4,21 (4H, s), 3,24-3,26 (2H, m), 3,11 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,72 (2H, q, J=7,4 Hz), 1,30 (3H, t, J=7,4 Hz).

Stupeň 9. 2-Ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-6,7-dihydro-1H-[1,4]dioxino-[2,3-f]benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-6,7-dihydro-1H--[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 8). MS (ESI) m/z 521 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,76 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,18-7,31 (7H, m), 6,64 (1H, br.s), 6,56 (1H, br.s), 4,24 (4H, s), 3,56 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,90 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,70 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,41 (3H, s), 1,27 (3H, t, J=7,6 Hz).

Příklad 117

Sodná sůl 2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-6,7-dihydro-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazolu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-6,7-dihydro-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazolu (z příkladu 116). Teplota tání: 162

19.02.04

až 173°C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7,83 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,58 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,54 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,29 (1H, s), 6,68 (1H, s), 4,42 (4H, s), 3,38 (2H, br.s), 2,94 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,86 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,49 (3H, s), 1,39 (3H, t, J=7,6 Hz); IR (KBr) ν_{max} 3360, 2875, 1596, 1516, 1468, 1335, 1167, 1130, 1064, 920 cm^{-1}.

Příklady 118 až 161

Dále uvedené sloučeniny se připraví následujícím způsobem: K roztoku odpovídajícího sulfonamidu dostupného na trhu (0,05 mmol) v dimethylformamidu (1 ml) se přidá suspenze hydridu sodného (0,1 mmol) v dimethylformamidu (0,5 ml). Vzniklá směs se 5 minut třepe, načež se k ní přidá roztok fenyl-2-[4-(2--ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylkarbamátu (ze stupně 1 příkladu 18, 7 mg, 0,05 mmol) v dimethylformamidu (0,5 ml). Reakční směs se 30 minut třepe při teplotě místnosti, načež se z ní pod proudem dusíku odstraní dimethylformamid. Zbytek se rozpustí ve vodě (3 ml) a nanese na 0,5 g/3 ml BondElute SCX. Pevná fáze se promyje methanolem (5 ml) a poté eluuje 10% HCl v methanolu (3 ml). Eluát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

Příklad 118

Hydrochlorid 3-(4-{2-[({[(3,4-dichlorfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 546,6 $(M+H)^+$.

Příklad 119

Hydrochlorid 2-ethyl-3-{4-[2-({[({3-nitrofenyl}sulfonyl)-amino]karbonyl}amino)ethyl]fenyl}-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 523,3 $(M+H)^+$.

Příklad 120

Hydrochlorid 3-(4-{2-[({[(4-chlorfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 512,5 $(M+H)^+$.

Příklad 121

Hydrochlorid 2-ethyl-3-{4-[2-({[({4-nitrofenyl}sulfonyl)-amino]karbonyl}amino)ethyl]fenyl}-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 523,3 $(M+H)^+$.

Příklad 122

Hydrochlorid N-[4-({[({2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethyl}amino)karbonyl]amino}-sulfonyl)fenyl]-2,2-dimethylpropanamidu

MS (ESI) m/z 577,5 $(M+H)^+$.

Příklad 123

Hydrochlorid 3-(4-{2-[({[(2-chlorfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 512,4 $(M+H)^+$.

Příklad 124

Hydrochlorid 3-(4-{2-[({[(3-chlorfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 512,5 $(M+H)^+$.

Příklad 125

Hydrochlorid 3-(4-{2-[({[(5-chlor-2-thienyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 518,6 $(M+H)^+$.

Příklad 126

Hydrochlorid 3-(4-{2-[({[(5-brom-2-thienyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 564,2 $(M+H)^+$.

Příklad 127

Hydrochlorid 2-ethyl-3-{4-[2-({[({2-methyl-5-nitrofenyl}-sulfonyl)amino]karbonyl}amino)ethyl]fenyl}-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 537,3 $(M+H)^+$.

Příklad 128

Hydrochlorid 3-(4-{2-[({[(3,4-dimethoxyfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 538,4 $(M+H)^+$.

Příklad 129

Hydrochlorid 3-(4-{2-[({[(4-butylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 534,5 $(M+H)^+$.

Příklad 130

Hydrochlorid 2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methoxyfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 508,4 $(M+H)^+$.

Příklad 131

Hydrochlorid 2-ethyl-5,7-dimethyl-3-[4-(2-{[({[5-(fenyl-sulfanyl)-2-thienyl]sulfonyl}amino)karbonyl]amino}-ethyl)fenyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 592,4 $(M+H)^+$.

Příklad 132

Hydrochlorid 3-(4-{2-[({[(3,5-dichlorfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 546,6 $(M+H)^+$.

Příklad 133

Hydrochlorid 3-(4-}2-[({[(2-bromfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 558,0 $(M+H)^+$.

Příklad 134

Hydrochlorid 3-(4-{2-[({[(4,5-dichlor-2-thienyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu

19.02.04

MS (ESI) m/z 552,6 $(M+H)^+$.

Příklad 135

Hydrochlorid 3-[4-(2-{[({[2-(2,4-dichlorfenoxy)fenyl]-sulfonyl}amino)karbonyl]amino}ethyl)fenyl]-2-ethyl-5,7--dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 638,8 $(M+H)^+$.

Příklad 136

Hydrochlorid 3-(4-{2-[({[(5-chlor-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7--dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 530,3 $(M+H)^+$.

Příklad 137

Hydrochlorid 3-(4-{2-[({[(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7--dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 523,2 $(M+H)^+$.

Příklad 138

Hydrochlorid 3-(4-{2-[({[(4-kyanofenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 503,2 $(M+H)^+$.

Příklad 139

Hydrochlorid 3-(4-{2-[({[(3,4-difluorfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 514,3 $(M+H)^+$.

Příklad 140

Hydrochlorid 3-(4-{2-[({[(2,5-dichlor-3-thienyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 552,3 $(M+H)^+$.

Příklad 141

Hydrochlorid N-[5-({[({2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethyl}amino)karbonyl]amino}-sulfonyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]acetamidu

MS (ESI) m/z 543,0 $(M+H)^+$.

Příklad 142

Hydrochlorid 3-{4-[2-({[({4-chlor-3-nitrofenyl}sulfonyl)-amino]karbonyl}amino)ethyl]fenyl}-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 557,2 $(M+H)^+$.

Příklad 143

Hydrochlorid 3-(4-{2-[({[(4-butoxyfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 550,4 $(M+H)^+$.

Příklad 144

Hydrochlorid 3-[4-(2-{[({[2,6-dichlor-4-(trifluormethyl)-fenyl]sulfonyl}amino)karbonyl]amino}ethyl)fenyl]-2-ethyl-5,7--dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

19.02.04

MS (ESI) m/z 614,4 $(M+H)^+$.

Příklad 145

Hydrochlorid 3-[4-(2-[{({[4-(1-adamantyl)fenyl]sulfonyl}-amino)karbonyl]amino}ethyl)fenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 612,4 $(M+H)^+$.

Příklad 146

Hydrochlorid 3-(4-{2-[({[(4,5-dibrom-2-thienyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 642,0 $(M+H)^+$.

Příklad 147

Hydrochlorid 2-ethyl-5,7-dimethyl-3-[4-(2-{[({[5-(2-thienyl-sulfanyl)-2-thienyl]sulfonyl}amino)karbonyl]amino}ethyl)-fenyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 598,2 $(M+H)^+$.

Příklad 148

Hydrochlorid 3-(4-{2-[({[(4-terc-butylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]-pyridinu

MS (ESI) m/z 534,4 $(M+H)^+$.

Příklad 149

Hydrochlorid 3-(4-{2-[({[(4-amino-3-chlorfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 527,3 $(M+H)^+$.

Příklad 150

Hydrochlorid 2-ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(2,4,5-trichlorfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 580,4 $(M+H)^+$.

Příklad 151

Hydrochlorid 3-(4-{2-[({[(2,5-dimethoxyfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 538,3 $(M+H)^+$.

Příklad 152

Hydrochlorid 3-(4-{2-[({[(6-ethoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]-ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 579,1 $(M+H)^+$.

Příklad 153

Hydrochlorid 3-(4-{2-[({[(2-amino-4-chlorfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 527,2 $(M+H)^+$.

Příklad 154

Hydrochlorid 2-ethyl-5,7-dimethyl-3-[4-(2-{[({[5-(2--thienylsulfonyl)-2-thienyl]sulfonyl}amino)karbonyl]amino}-ethyl)fenyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 630,2 $(M+H)^+$.

Příklad 155

Hydrochlorid 3-[4-(2-{[({[2-chlor-5-(trifluormethyl)fenyl]-sulfonyl}amino)karbonyl]amino}ethyl)fenyl]-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 580,2 $(M+H)^+$.

Příklad 156

Hydrochlorid 3-{4-[2-({[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylsulfonyl)amino]karbonyl}amino)-ethyl]fenyl}-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 536,2 $(M+H)^+$.

Příklad 157

Hydrochlorid 2-ethyl-5,7-dimethyl-3-[4-(2-{[({[2-(fenylsulfanyl)fenyl]sulfonyl}amino)karbonyl]amino}ethyl)fenyl]-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 586,3 $(M+H)^+$.

Příklad 158

Hydrochlorid 3-(4-{2-[({[(4-chlor-2,5-dimethylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 540,3 $(M+H)^+$.

Příklad 159

Hydrochlorid 3-(4-{2-[({[(3-brom-5-chlor-2-thienyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 598,1 $(M+H)^+$.

Příklad 160

Hydrochlorid 2-ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-vinylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridinu

MS (ESI) m/z 504,4 $(M+H)^+$.

Příklad 161

Hydrochlorid methyl-2,4-dichlor-5-({[({2-[4-(2-ethyl-5,7--dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethyl}amino)-karbonyl]amino}sulfonyl)benzoátu

MS (ESI) m/z 604,5 $(M+H)^+$.

Příklady 162 až 194

Dále uvedené sloučeniny se připraví následujícím způsobem: Ke směsi požadované kyseliny uhličité dostupné na trhu a dichlormethanu se přidá hydrochlorid 1-ethyl-3-(3-dimethyl-aminopropyl)karbodiimidu (WSC) (0,05 mmol, 0,5 ml). Ke vzniklé směsi se při teplotě místnosti přidá roztok 3-amino-4,6-dimethyl-2-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)-amino]ethyl}anilino)pyridinu* (0,038 mmol) v dichlormethanu (0,5 ml). Reakční směs se 3 dny míchá při teplotě místnosti a poté 1 den při 40°C, načež se z ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v methanolu (1 ml). Methanolický roztok se přefiltruje přes membránový filtr. Filtrát se přečistí preparativní LC/MS (Shiseido capcell pack UG80 C18 (4,6 x 50 mm) za použití MeOH/0,1%HCOOH (20/80 až 90/10 objemově) jako elučního činidla). Získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

*3-Amino-4,6-dimethyl-2-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}anilino)pyridin se připraví následujícím způsobem:

Stupeň 1. 3-{4-[(4,6-Dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]-fenyl}propanová kyselina

K roztoku 2-chlor-4,6-dimethyl-3-nitropyridinu (17,9 g, 96 mmol) a methyl 3-(4-aminofenyl)propanoátu (19 g, 96 mmol) v dimethylsulfoxidu (100 ml) se přidá N,N-diisopropylethylamin (26 g, 200 mmol). Reakční směs se přes noc zahřívá na 140°C a poté rozdělí mezi vodu (400 ml) a směs ethylacetátu a toluenu (2:1 objemově, 300 ml). Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje směsí ethylacetátu a toluenu (2:1 objemově, 200 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodným chloridem sodným, vysuší síranem sodným a zkoncentrují. K roztoku olejovitého zbytku v methanolu (100 ml) se přidá 2M vodný hydroxid sodný (150 ml, 300 mmol). Vzniklá směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Těkavá složka se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se promyje ethylacetátem (200 ml). Vodná fáze se okyselí 2M kyselinou chlorovodíkovou (200 ml, 400 mmol) a extrahuje ethylacetátem (3 x 200 ml). Extrakty se promyjí vodným chloridem sodným (200 ml), vysuší síranem sodným a zkoncentrují. Získá se 23,2 g (77 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle hnědé pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,57 (1H, s), 7,56 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,19 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,52 (1H, s), 2,95 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,66 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,55 (3H, s), 2,43 (3H, s).

Stupeň 2. Fenyl-2-{4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)-amino]fenyl}ethylkarbamát

K míchanému roztoku 3-{4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]fenyl}propanové kyseliny (ze stupně 1, 10 g, 31,7 mmol) v dioxanu (200 ml) se přidá difenylfosforylazid (DPPA) (7,54 ml, 35 mmol) a triethylamin (4,87 ml, 35 mmol). Reakční směs se 2 hodiny zahřívá na 120°C, načež se k ní přidá fenol (6,6 g, 70 mmol). Reakční směs se zahřívá ke zpětnému toku a po 3 hodinách se k ní přidá další dávka fenolu (3,3 g, 35

mmol). Vzniklá směs se přes noc zahřívá ke zpětnému toku. Těkavé složky se odstraní a zbytek se rozdělí mezi 10% vodnou kyselinu citronovou (200 ml) a ethylacetát (300 ml). Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje ethylacetátem (300 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodou (300 ml) a vodným chloridem sodným (300 ml), vysuší síranem sodným a zkoncentrují. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 2 : 1 jako elučního činidla. Získá se 10,3 g (77 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě oranžové pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,60 (1H, s), 7,61 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,38-7,32 (2H, m), 7,24-7,16 (3H, m), 7,14-7,09 (2H, m), 6,54 (1H, s), 5,06 (1H, br.s), 3,58-3,50 (2H, m), 2,89 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,56 (3H, s), 2,44 (3H, s).

Stupeň 3. 4,6-Dimethyl-2-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}anilino)-3-nitropyridin

K míchanému roztoku fenyl-2-{4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2--pyridinyl)amino]fenyl}ethylkarbamátu (ze stupně 2, 10,0 g, 24,6 mmol) a p-toluensulfonamidu (6,3 g, 36,8 mmol) v dimethylformamidu (100 ml) se přidá hydrid sodný (2,0 g, 50 mmol). Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a poté nalije do vody (300 ml). Vodná směs se extrahuje směsí ethylacetátu a toluenu (2:1 objemově, 2 x 300 ml). Organické extrakty se promyjí vodou (100 ml) a vodným chloridem sodným (200 ml), vysuší síranem sodným a odstraní se rozpouštědlo. Surový produkt se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se 9,6 g (81 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě hnědé pevné látky. Matečný louh se zkoncentruje a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (1:1) jako elučního činidla. Získá se 1,9 g (16 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě hnědé pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,75 (1H, s), 7,62 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,59 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,26 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,15 (2H, d,

J=8,4 Hz), 6,62-6,50 (2H, m), 3,55-3,42 (2H, m), 2,80 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,56 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,39 (3H, s).

Stupeň 4. 3-Amino-4,6-dimethyl-2-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl]anilino)pyridin

K roztoku 4,6-dimethyl-2-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}anilino)-3-nitropyridinu (ze stupně 3, 11,4 g, 23,6 mmol) v methanolu (250 ml) se přidá 10% palladium na uhlíku (2,0 g). Vzniklá směs se 4 hodiny míchá pod středním tlakem vodíku (0,4 MPa). Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se 9,0 g (85 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě špinavě bílé pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,69 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,26 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,00-6,95 (4H, m), 6,61 (1H, s), 6,24 (1H, br.s), 3,44-3,38 (2H, m), 2,70 (2H, t, J=6,7 Hz), 2,39 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,19 (3H, s).

Příklad 162

Formiát 5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-[3-oxo-3-(2--thienyl)propyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 602,48 $(M+H)^+$.

Příklad 163

Formiát 5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-(fenoxymethyl)--3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 570,5 $(M+H)^+$.

Příklad 164

Formiát 5,7-dimethyl-3-(4-[2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-[2-(3-pyridinyl)-ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 569,49 $(M+H)^+$.

Příklad 165

Formiát 5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-(3-oxo-3-fenyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 596,28 $(M+H)^+$.

Příklad 166

Formiát 5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-(3-fenylpropyl)--3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 582,52 $(M+H)^+$.

Příklad 167

Formiát 2-(ethoxymethyl)-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 522,46 $(M+H)^+$.

Příklad 168

Formiát 5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-[(fenylsulfanyl)-methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 586,49 $(M+H)^+$.

Příklad 169

19.02.04

Formiát 5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-pentyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 534,51 $(M+H)^+$.

Příklad 170

Formiát 5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-(2-fenylethyl)--3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 568,51 $(M+H)^+$.

Příklad 171

Formiát 2-(3-butynyl)-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4--methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 516,45 $(M+H)^+$.

Příklad 172

Formiát 5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-(3-thienylmethyl)-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 560,44 $(M+H)^+$.

Příklad 173

Formiát 5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-(4-pentynyl)-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 530,46 $(M+H)^+$.

Příklad 174

Formiát 5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-(2-thienylmethyl)-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 560,44 $(M+H)^+$.

Příklad 175

Formiát 5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-(3-pyridinylmethyl)-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 555,48 $(M+H)^+$.

Příklad 176

Formiát 5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-[(2E)-2-pentenyl]-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 532,48 $(M+H)^+$.

Příklad 177

Formiát 2-benzyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 554,48 $(M+H)^+$.

Příklad 178

Formiát 2-(kyanomethyl)-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methyl-fenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 503,41 $(M+H)^+$.

Příklad 179

Formiát 2-(methoxymethyl)-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 508,44 $(M+H)^+$.

Příklad 180

Formiát 2-heptyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino)]ethyl}fenyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 562,33 $(M+H)^+$.

Příklad 181

Formiát 5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-oktyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 576,37 $(M+H)^+$.

Příklad 182

Formiát 5,7-dimethyl-2-(4-methylpentyl)-3-(4-{2-[({[(4-methyl-fenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 548,53 $(M+H)^+$.

Příklad 183

Formiát 2-[(benzyloxy)methyl]-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4--methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 584,52 $(M+H)^+$.

Příklad 184

Formiát 5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-(2-fenoxyethyl)--3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 584,33 $(M+H)^+$.

Příklad 185

Formiát 5,7-dimethyl3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-[3-(2-thienyl)propyl]-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 588,5 $(M+H)^+$.

Příklad 186

Formiát 5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-(2-naftylmethyl)--3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 604,37 $(M+H)^+$.

Příklad 187

Formiát 5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-(4-fenylbutyl)-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 596,42 $(M+H)^+$.

Příklad 188

Formiát 5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-(5-fenylpentyl)-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 610,45 $(M+H)^+$.

Příklad 189

Formiát 2-(2-ethoxyethyl)-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 536,38 $(M+H)^+$.

Příklad 190

Formiát 2-(2,3-dihydro-1H-inden-2-ylmethyl)-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 594,45 $(M+H)^+$.

Příklad 191

Formiát 2-(cyklopropylmethyl)-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 518,45 $(M+H)^+$.

Příklad 192

Formiát 5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-[2-(methylsulfanyl)ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 538,44 $(M+H)^+$.

Příklad 193

Formiát 2-hexyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 548,44 $(M+H)^+$.

Příklad 194

Formiát 5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-(4-pentenyl)-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu

MS (ESI) m/z 532,42 $(M+H)^+$.

Příklad 195

6-Chlor-5-kyano-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenylsulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 6-Chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benz-imidazol-5-karbonitril

Reakce se provádí způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 za použití 6-chlor-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-1H--benzimidazol-5-karbonitrilu (z příkladu 111, stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,07 (1H, s), 7,50 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,19 91H, s), 3,83 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,22 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,37 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 2. 1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-6-chlor-2-ethyl-1H-benz-imidazol-5-karbonitril

Reakce se provádí způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 za použití 6-chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-karbonitrilu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,07 (1H, s), 7,49 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,18 (1H, s), 3,64 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,04 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 3. 1-[4-(2-Aminoethyl)fenyl]-6-chlor-2-ethyl-1H-benz-imidazol-5-karbonitril

Reakce se provádí způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 za použití 1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-6-chlor-2-ethyl-1H--benzimidazol-5-karbonitrilu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ

8,06 (1H, s), 7,46 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,26 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,19 (1H, s), 3,09 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,89 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 4. 6-Chlor-5-kyano-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Reakce se provádí způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 za použití 1-[4-(2-aminoethyl)fenyl]-6-chlor-2-ethyl-1H--benzimidazol-5-karbonitrilu (ze stupně 3). Teplota tání: 219 až 224°C; IR(KBr)ν: 3388, 2229, 1708, 1618, 1514, 1466, 1344, 1161, 1089cm^{-1}. MS (ESI) m/z 522 $(M+H)^+$, 520 $(M-H)^-$; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 8,38 (1H, s), 7,77 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,31-7,49 (6H, m), 7,32 (1H, s), 6,53 (1H, br.s), 3,26-3,28 (2H, m), 2,69-2,81 (4H, m), 2,35 (3H, s), 1,25 (3H, t, J=7,6 Hz).

Syntetický způsob příkladu 196 a 197

Uvedené sloučeniny se připraví následujícím způsobem: Ke směsi požadované uhličité kyseliny dostupné na trhu a dichlormethanu se při teplotě místnosti přidá hydrochlorid 1-ethyl-3--(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (WSC) (0,05 mmol, 0,5 ml) a poté roztok 3-amino-4,6-dimethyl-2-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}anilino)pyridinu (0,038 mmol) v dichlormethanu (0,5 ml). Reakční směs se 3 dny míchá při teplotě místnosti a další den při 40°C, načež se z ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v methanolu (1 ml). Methanolický roztok se přefiltruje přes membránový filtr. Filtrát se přečistí preparativní LC/MS (Shiseido capcell pack UG80 C18 (20 x 50 mm) za použití MeOH/0,1%HCOOH (20/80 až 90/10 objemově) jako elučního činidola. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

P ř í k l a d 1 9 6

Formiát N-{[(2-{4-[5,7-dimethyl-2-(4-methylpentyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methyl-benzensulfonamidu

MS (ESI) m/z 548,53 $(M+H)^+$.

Příklad 197

Formiát N-{[(2-{4-[5,7-dimethyl-2-(3-oxo-3-fenylpropyl)-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl)-4--methylbenzensulfonamidu

MS (ESI) m/z 596,28 $(M+H)^+$.

Syntetický způsob příkladů 198 až 216

Dále uvedené sloučeniny se připraví následujícím způsobem: Karboxylová kyselina (0,06 mmol) se rozpustí v N,N-diisopropylethylaminu (DIEA) (0,106 mmol) a dichlormethanu (0,3 ml). Ke vzniklé směsi se přidá hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (HOBT) (0,06 mmol) v N,N-dimethylformamidu (0,02 ml). K reakční směsi se přidá 3-amino-4,6-dimethyl-2-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}anilino)pyridin (0,044 mmol) v dichlormethanu (0,3 ml) a dimethylformamidu (0,08 ml) a poté O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorfosfát (HBTU) (0,13 mmol) v dimethylformamidu (0,25 ml). Reakční směs se 6 hodin míchá při teplotě místnosti, poté přes noc zahřívá na 40°C, načež se z ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v methanolu (0,8 ml). Methanolický roztok se nanese na patronu Varian BondElute® SCX cartridge (500 mg/3 ml), která byla prekondicionována 2 ml methanolu. Pevná matrice se promyje 5 ml methanolu a poté eluuje 2N amoniakem v methanolu (3 ml). Produktu, který se získá po odstranění rozpouštědla, se použije v následujícím reakčním stupni.

Meziprodukt z 1. stupně se rozpustí v ethanolu (2 ml). K reakčnímu roztoku se přidá nadbytek 2M hydroxidu sodného.

Reakční směs se přes noc míchá při 40 až 70°C. Po dokončení reakce se odstraní rozpouštědlo a ke zbytku se přidá 2M vodná kyselina chlorovodíková (1 ml*, úprava na pH 7). Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (3 x 1 ml). Organická vrstva se zkoncentruje. Surový zbytek se přečistí preparativní LC/MS (Shiseido capcellpack UG 80 C18 (20 x 50 mm) za použití směsi MeOH/O,1%HCOOH (20/80 až 90/10 objemově) jako elučního činidla). Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě formiátu.

Příklad 198

Formiát N-{5-{5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-2-yl]pentyl}acetamidu

MS (ESI) m/z 591,33 $(M+H)^+$.

Příklad 199

Formiát N-{[(2-(4-[5,7-dimethyl-2-(5-oxo-5-fenylpentyl)-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4--methylbenzensulfonamidu

MS (ESI) m/z 624,37 $(M+H)^+$.

Příklad 200

Formiát N-{[(2-{4-[2-(2-cyklopenten-1-ylmethyl)-5,7-dimethyl--3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4--methylbenzensulfonamidu

MS (ESI) m/z 544,40 $(M+H)^+$.

Příklad 201

Formiát N-{[(2-[4-[2-(1-cyklopenten-1-ylmethyl)-5,7-dimethyl--3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4--methylbenzensulfonamidu

MS (ESI) m/z 544,40 $(M+H)^+$.

Příklad 202

Formiát (2Z)-3-[5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-2-yl]-N-propyl-2-propenamidu

MS (ESI) m/z 575,44 $(M+H)^+$.

Příklad 203

Formiát N-{[(2-{4-[5,7-dimethyl-2-(1-methyl-3-oxo-3-fenyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethyl)amino]-karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu

MS (ESI) m/z 610,49 $(M+H)^+$.

Příklad 204

Formiát N-{[(2-{4-[5,7-dimethyl-2-(3,3,3-trifluor-2-methyl-propyl)-3H-imidazo[4,5b]pyridin-3-yl]fenyl}ethyl)amino]-karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu

MS (ESI) m/z 574,43 $(M+H)^+$.

Příklad 205

Formiát N-({[2-(4-{2-[2-(diethylamino)ethyl]-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl}fenyl)ethyl]amino}karbonyl)-4--methylbenzensulfonamidu

MS (ESI) m/z 563,49 $(M+H)^+$.

Příklad 206

Formiát N-({[2-(4-{2-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl}fenyl)ethyl]amino}karbonyl)-4--methylbenzensulfonamidu

MS (ESI) m/z 586,46 $(M+H)^+$.

Příklad 207

Formiát 3-[5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-2-yl]-N,N-diethylpropanamidu

MS (ESI) m/z 591,50 $(M+H)^+$.

Příklad 208

Formiát N-[({2-[4-(5,7-dimethyl-2-tetrahydro-3-furyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethyl}amino)karbonyl]-4--methylbenzensulfonamidu

MS (ESI) m/z 534,41 $(M+H)^+$.

Příklad 209

Formiát N-{[(2-{4-[5,7-dimethyl-2-(1-methylbutyl)-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4--methylbenzensulfonamidu

MS (ESI) m/z 534,45 $(M+H)^+$.

Příklad 210

Formiát N-{[(2-{4-[2-(cyklopentylmethyl)-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4--methylbenzensulfonamidu

MS (ESI) m/z 546,46 $(M+H)^+$.

Příklad 211

Formiát N-{[(2-{4-[5,7-dimethyl-2-(2-methylcyklopropyl)-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4--methylbenzensulfonamidu

MS (ESI) m/z 518,41 $(M+H)^+$.

Příklad 212

Formiát N-[({2-[4-(5,7-dimethyl-2-{3-[4-(methyloxy)fenyl]-3-oxopropyl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethyl}amino)-karbonyl]-4-methylbenzensulfonamidu

MS (ESI) m/z 626,45 $(M+H)^+$.

Příklad 213

Formiát N-({[2-(4-{2-[3-(3,4-dimethylfenyl)propyl]-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl}fenyl)ethyl]amino}-karbonyl)-4-methylbenzensulfonamidu

MS (ESI) m/z 610,28 $(M+H)^+$.

Příklad 214

Formiát N-({[2-(4-{2-[(Z)-2-(4-fluorfenyl)ethenyl]-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl}fenyl)ethyl]amino}-karbonyl)-4-methylbenzensulfonamidu

MS (ESI) m/z 584,41 $(M+H)^+$.

Příklad 215

Formiát N-[({2-[4-(5,7-dimethyl-2-{(Z)-2-[2-(methyloxy)fenyl]ethenyl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethyl}amino)-karbonyl]-4-methylbenzensulfonamidu

MS (ESI) m/z 596,29 $(M+H)^+$.

Příklad 216

Formiát N-{[(2-{4-[2-(5-hexynyl)-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu

MS (ESI) m/z 544,33 $(M+H)^+$.

Syntetický způsob příkladů 217 až 220

Dále uvedené sloučeniny se připraví následujícím způsobem: K roztoku 3-amino-4,6-dimethyl-2-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino}ethyl}anilino)pyridinu (0,044 mmol) v dichlormethanu (DCM) (0,2 ml) a dimethylformamidu (0,05 ml) se při teplotě místnosti přidá pyridin (0,103 mmol) v dichlormethanu (0,2 ml) a nadbytek chloridu kyseliny (0,066 mmol až 0,088 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti, dokud výchozí látka nevymizí (4 až 6 hodin). Poté se reakce zastaví, k reakční směsi se přidá methanol (0,2 ml). Výsledná směs se 1 hodinu míchá, načež se z ní vakuovou centrifugací odstraní rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v methanolu (0,8 ml) a nanese na patronu Varian BondElute® SCX (500 mg/3 ml), která je prekondicionována 2 ml methanolu. Pevná matrice se promyje 5 ml methanolu a eluuje 2N amoniakem v methanolu (3 ml). Eluát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se meziprodukt.

Meziprodukt z 1. stupně se rozpustí v ethanolu (2 ml). Ke vzniklému roztoku se přidá nadbytek 2M vodného hydroxidu sodného (1 ml). Reakční směs se přes noc míchá při 70°C, načež se z ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek se zneutralizuje přídavkem 2M vodné kyseliny chlorovodíkové. Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem 5 x 1 ml). Organická vrstva se vysuší síranem sodným a poté zkoncentruje. Surový produkt se přečistí preparativní LC/MS (Shiseido capcellpack UG 80 C18 (20 x 50 mm) za použití směsi MeOH/0,1% HCOOH (20/80 až 90/10 objemově) jako elučního činidla). Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě formiátu.

P ř í k l a d 2 1 7

Formiát 4-methyl-N-[({2-[4-(2,5,7-trimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethyl}amino)karbonyl]benzensulfonamidu

MS (ESI) m/z 478,31 $(M+H)^+$.

Příklad 218

Formiát N-{[(2-{4-[2-(2,2-dimethylpropyl)-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4--methylbenzensulfonamidu

MS (ESI) m/z 534,40 $(M+H)^+$.

Příklad 219

Formiát N-[({2-[4-(2-cyklobutyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethyl}amino)karbonyl]-4-methyl-benzensulfonamidu

MS (ESI) m/z 518,38 $(M+H)^+$.

Příklad 220

Formiát N-[({2-[4-(2-cyklopentyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethyl}amino)karbonyl]-4-methyl-benzensulfonamidu

MS (ESI) m/z 532,44 $(M+H)^+$.

Příklad 221

p-Toluensulfonát 4-(6-chlor-2-ethyl-5-trifluormethyl-1H-benz-imidazol-1-yl)fenethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu

Směs 4-(6-chlor-2-ethyl-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol--1-yl)fenethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu (z příkladu 106, 150 mg, 0,265 mmol), p-toluensulfonové kyseliny (50,5 mg, 0,265 mmol) v acetonu (3% H_2O, 0,3 ml) se 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Vysrážená krystalická pevná látka se odfiltruje, promyje acetonem (0,05 ml x 5) a 2 hodiny suší za

vakua při 40°C. Získá se 158 mg (81 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky. Teplota tání: 234,8°C. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,66 (1H, br.s), 8,35 (1H, s), 7,85 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,81 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,53 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,39-7,35 (3H, m), 7,29 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,19 (2H, d, J=7,9 Hz), 4,35 (2H, t, J=6,2 Hz), 3,13 (2H, q, J=7,6 Hz), 3,04 (2H, t, J=6,3 Hz), 2,42 (3H, s), 2,36 (3H, s), 1,43 (3H, t, J=7,4 Hz).

Příklad 222

Benzensulfonát 4-(6-chlor-2-ethyl-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 221 z 4-(6-chlor-2-ethyl-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu (z příkladu 106). Teplota tání: 194,9°C ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,83 (1H, br.s), 8,39 (1H, s), 7,99-7,95 (2H, m), 7,81 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,54 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,41-7,36 (6H, m), 7,29 (2H, d, J=8,4 Hz), 4,34 (2H, t, J=6,1 Hz), 3,14 (2H, q, J=7,6 Hz), 3,03 (2H, t, J=6,1 Hz), 2,41 (3H, s), 1,42 (3H, t, J=7,4 Hz).

Příklad 223

Methansulfonát 4-(6-chlor-2-ethyl-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 221 z 4-(6-chlor-2-ethyl-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu (z příkladu 106). Teplota tání: 172,2°C. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,03 (1H, br.s), 8,52 (1H, s), 7,81 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,56 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,40 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,39 (1H, s), 7,29 (2H, d, J=8,1 Hz), 4,35 (2H, t, J=6,3 Hz), 3,16 (2H, q, J=7,6

19.02.04

Hz), 3,06 (2H, t, J=6,3 Hz), 2,94 (3H, s), 2,41 (3H,s), 1,45 (3H, t, J=7,6 Hz).

P ř í k l a d 2 2 4

p-Toluensulfonát 5-acetyl-2-ethyl-3-(4-[2-({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)benzimidazolu

Směs 5-acetyl-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)benzimidazolu (z příkladu 78, 43 mg, 0,085 mmol), p-toluensulfonové kyseliny (16,2 mg, 0,085 mmol) v ethanolu (0,1 ml) se 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Vysrážená krystalická pevná látka se odfiltruje, promyje ethanolem (0,05 ml x 5) a 2 hodiny suší za vakua při 40°C. Získá se 54 mg (91 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky. Teplota tání: 166,7°C. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,85 (1H, br.s), 8,50 (1H, s), 8,02 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,86 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,68 (2H, dd, J=1,8, 8,2 Hz), 7,47 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,36-7,31 (3H, m), 7,22 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,17 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,00 (1H, br.s), 3,47-3,39 (2H, m) 3,14 (2H, q, J=7,3 Hz), 2,88 (2H, t, J=6,3 Hz), 2,58 (3H, s), 2,35 (3H,s), 2,34 (3H,s), 1,45 (3H, t, J=7,6 Hz).

P ř í k l a d 2 2 5

Benzensulfonát 5-acetyl-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)benzimidazolu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 224 z 5-acetyl-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)benzimidazolu (z příkladu 78). Teplota tání: 117,7°C. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,62 (1H, br.s), 8,52 (1H, s), 8,05-7,96 (3H, m), 7,67 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,49-7,43 (5H, m), 7,37-7,32 (3H, m), 7,19 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,92-6,88 (1H, m), 3,48-3,42 (2H, m) 3,17 (2H, q,

J=7,6 Hz), 2,89 (2H, t, J=6,1 Hz), 2,61 (3H, s), 2,35 (3H,s), 1,49 (3H, t, J=7,6 Hz).

P ř í k l a d 2 2 6

4-Chlor-2-ethyl-6-methyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-imidazo[4,5-c]-pyridin

Stupeň 1. terc-Butyl-2-{4-[(2-chlor-6-methyl-3-nitro-4-pyridinyl)amino]fenyl}ethylkarbamát

Směs 2,4-dichlor-6-methyl-3-nitropyridinu (Chorvat, Robert J. et al., J. Med. Chem., 1999, 42, 833., 7,5 g, 36,2 mmol), terc-butylesteru [2-(4-aminofenyl)ethyl]karbamové kyseliny (Stark, Peter A. et al., J. Med. Chem., 1992, 35, 4264, 1,14 g, 4,83 mmol) v N,N-diisopropylethylaminu (50 ml) se 16 hodin zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí a zkoncentruje. Zbytek se zředí dichlormethanem (200 ml) a promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml x 2). Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Po přečištění mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi hexanu a ethylacetátu (1:1) jako elučního činidla se získá 310 mg (16 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě oranžové pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,19 (1H, s), 7,28 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,16 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,69 (1H, s), 4,62 (1H, br s), 3,43-3,37 (2H, m), 2,84 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,37 (3H, s), 1,44 (9H, s).

Stupeň 2. terc-Butyl-2-{4-[(3-amino-2-chlor-6-methyl-4-pyridinyl)amino]feny}ethylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 6 z terc-butyl-2-{4-[(2-chlor-6--methyl-3-nitro-4-pyridinyl)amino]fenyl}ethylkarbamátu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,18 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,03 (2H,

d, J=8,2 Hz), 6,76 (1H, s), 6,02 (1H, br. s), 4,61 (1H, br. s), 3,40-3,37 (4H, m), 2,78 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,33 (3H, s), 1,44 (9H, s).

Stupeň 3. terc-Butyl-2-[4-(4-chlor-2-ethyl-6-methyl-1H--imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)fenyl]ethylkarbamát

Směs terc-butyl 2-{4-[(3-amino-2-chlor-6-methyl-4--pyridinyl)amino]fenyl}ethylkarbamátu (ze stupně 2, 238 mg, 0,63 mmol), propionylchloridu (70 mg, 0,76 mmol) v toluenu (4,6 ml) a dichlormethanu (0,6 ml) se 1 hodinu zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí a zředí ethylacetátem (100 ml). Ethylacetátová směs se promyje 1M vodným roztokem hydroxidu sodného (30 ml x 2) a vodným chloridem sodným (30 ml). Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se spolu s monohydrátem p-toluensulfonové kyseliny (5 mg, 0,026 mmol) v toluenu (5,0 ml) 16 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Výsledná směs se ochladí a zředí dichlormethanem (100 ml). Dichlormethanová směs se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (30 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (30 ml). Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Po přečistíní preparativní TLC za použití směsi hexanu a ethylacetátu (1:1) jako elučního činidla se získá 90 mg (34 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě hnědého oleje. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,44 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,81 (1H, s), 4,75 (1H, br s), 3,52-3,44 (2H, m), 2,94 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,82 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,55 (3H, s), 1,46 (9H, s), 1,32 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 4. 2-[4-(4-Chlor-2-ethyl-6-methyl-1H-imidazo[4,5-c]-pyridin-1-yl)fenyl]ethanamin

K míchanému roztoku terc-butyl 2-[4-(4-chlor-2-ethyl-6--methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)fenyl]ethylkarbamátu (ze stupně 3, 90 mg, 0,22 mmol) v dichlormethanu (8,5 ml) se při 0°C přidá trifluoroctová kyselina (1,0 ml, 13,0 mmol). Vzniklá

19.02.04

směs se 30 minut míchá při 0°C a poté 5 hodin při teplotě místnosti a zkoncentruje. Zbytek se zředí dichlormethanem (50 ml). Dichlormethanová směs se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (10 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (10 ml). Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Po přečištění preparativní TLC za použití ethylacetátu jako elučního činidla se získá 50 mg (73 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě hnědého oleje. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,45 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,81 (1H, s), 3,09 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,89 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,83 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,55 (3H, s), 1,31 (3H, t, J=7,4 Hz).

Stupeň 5. 4-Chlor-2-ethyl-6-methyl-1-(4-[2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(4-chlor-2-ethyl-6-methyl--1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)fenyl]ethanaminu (ze stupně 4). Teplota tání: 163°C. MS (ESI) m/z: 512 [$(MH)^+$], 510 [$(M-H)^-$]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,73 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,38-7,21 (6H, m), 6,78 (1H, s), 3,53-3,51 (2H, m), 2,91-2,89 (2H, m), 2,79 (2H, q, J=7,2 Hz), 2,52 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,29 (3H, t, J=7,2 Hz).

P ř í k l a d 2 2 7

2-[4-(2-Ethyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-[4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4 příkladu 42). Teplota tání: 158°C MS. (ESI) m/z: 493 [$(MH)^+$], 491 [$(M-H)^-$]. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 7,72 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,47 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,43 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,0 Hz), 6,96 (1H,

s), 4,18 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,94 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,76 (3H, s), 2,74 (2H, q, J=7,3 Hz), 2,50 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,23 (3H, t, J=7,3 Hz).

Příklad 228

2-[4-(8-Ethyl-2,6-dimethyl-9H-purin-9-yl)fenyl]ethyl-(4-methyl-fenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-{4-[(6-chlor-2-methyl-5-nitro-4-pyrimidinyl)-amino]fenyl}ethanol

K míchanému roztoku 4,6-dichlor-2-methyl-5-nitropyrimidinu (Albert et al., J.Chem. Soc., 1954, 3832, 7,5 g, 36,1 mmol) v tetrahydrofuranu (150 ml) se přidá 4-aminofenylethylalkohol (2,47 g, 18,0 mmol) a triethylamin (3,65 g, 36,1 mmol). Vzniklá směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a poté rozloží vodou (10 ml). Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (100 ml x 3). Organická vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Po přečištění mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi hexanu a ethylacetátu (eluční gradient od 1:1 do 1:2) se získá 4,0 g (72 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě žluté pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,34 (1H, s), 7,50 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,8 Hz), 3,89 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,90 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,57 (3H, s).

Stupeň 2. Diethyl-2-(6-{[4-(2-Hydroxyethyl)fenyl]amino}-2-methyl-5-nitro-4-pyrimidinyl)propandioát

K míchanému roztoku 2-{4-[(6-chlor-2-methyl-5-nitro-4-pyrimidinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 1, 2,0 g, 6,48 mmol) v acetonu (61 ml) se při 0°C přidá diethylmalonát (1,53 g, 9,54 mmol) a poté během 20 minut přikape vodný roztok hydroxidu sodného (11M, 2 ml, 22 mmol). Po dokončení přídavku se reakční směs 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a poté rozloží vodou (120 ml) a pH vzniklé směsi se přídavkem

kyseliny octové upraví na 8,0. Výsledná směs se extrahuje ethylacetátem (100 ml x 3). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Nadbytek diethylmalonátu se odstraní azeotropickou destilací s toluenem. Získá se 3,26 g (72 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě hnědého oleje. MS (EI) m/z: 432 (M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 10,15 (1H, s), 7,55 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,4 Hz), 5,36 (1H, s), 4,31 (4H, q, J=7,1 Hz), 3,90 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,90 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,56 (3H, s), 1,32 (6H, t, J=7,1 Hz).

Stupeň 3. 2-{4-[(2,6-Dimethyl-5-nitro-4-pyrimidinyl)amino]-fenyl}ethanol

Směs diethyl-2-(6-{[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]amino}-2--methyl-5-nitro-4-pyrimidinyl)propandioátu (ze stupně 2, 2,0 g, 6,48 mmol) ve 2M vodné kyselině chlorovodíkové (15 ml) se 5 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Reakční směs se ochladí a rozloží nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (100 ml). Výsledná směs se extrahuje ethylacetátem (100 ml x 3). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Po přečištění mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi hexanu a ethylacetátu (elační gradient od 1:1 do 0:100) se získá 1,33 g (71 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě žluté pevné látky. MS (EI) m/z: 288 (M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,81 (1H, s), 7,56 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,4 Hz), 3,92-3,86 (2H, m), 2,89 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,76 (3H, s), 2,56 (3H, s).

Stupeň 4. 2-{4-[(5-Amino-2,6-dimethyl-4-pyrimidinyl)amino]-fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 6 z 2-{4-[(2,6-dimethyl-5-nitro-4--pyrimidinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 3). MS (EI) m/z:

19.02.04

258 (M^+). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 8,14 (1H, s), 7,63 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,12 (2H, d, J=8,4 Hz), 4,67 (2H, br.s), 3,58 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,67 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,28 (3H, s), 2,20 (3H, s).

Stupeň 5. 2-[4-(8-ethyl-2,6-dimethyl-9H-purin-9-yl)fenyl]ethylpropanoát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-{4-[(5-amino-2,6-dimethyl-4--pyrimidinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,44 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,2 Hz), 4,37 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,06 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,84 (3H, s), 2,82 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,70 (3H, s), 2,35 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,31 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,15 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 6. 2-[4-(8-Ethyl-2,6-dimethyl-9H-purin-9-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(8-ethyl-2,6-dimethyl-9H--purin-9-yl)fenyl]ethylpropanoátu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,46 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,3 Hz), 3,99-3,92 (2H, m), 2,99 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,85 (3H, s), 2,83 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,70 (3H, s), 1,32 (3H, t, J=7,3 Hz).

Stupeň 7. 2-[4-(8-Ethyl-2,6-dimethyl-9H-purin-9-yl)fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-[4-(8-ethyl-2,6-dimethyl-9H-purin-9-yl)-fenyl]ethanolu (ze stupně 6). Teplota tání: 162°C. MS (ESI) m/z: 494 [$(MH)^+$], 492 [$(M-H)^-$]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,94 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,18 (2H, d J=8,4 Hz), 4,36 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,97 (2H, t, J=6,2 Hz), 2,86 (3H, s), 2,79 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,64 (3H, s), 2,44 (3H, s), 1,28 (3H, t, J=7,6 Hz).

Příklad 229

2-[4-(4,6-Dimethyl-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-[4-(4,6-Dimethyl-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)fenyl]ethylbenzoát

Směs 2-{4-[(3-amino-2,6-dimethyl-4-pyridinyl)amino]-fenyl}ethanolu (ze stupně 2 příkladu 42, 500 mg, 1,94 mmol), kyseliny benzoové (4,45 g, 36,4 mmol), anhydridu kyseliny benzoové (4,8 g, 21,2 mmol) se 4 hodiny zahřívá na 120°C, poté ochladí a zředí dichlormethanem (100 ml). Dichlormethanový roztok se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml) a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Po přečištění mžikovou chromatografií na sloupci za použití ethylacetátu jako elučního činidla se získá 813 mg (94 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky. MS (EI) m/z: 447(M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,02-7,21 (14H, m), 6,87 (1H, s), 4,61 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,18 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,96 (3H, s), 2,61 (3H, s).

Stupeň 2. 2-[4-(4,6-Dimethyl-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(4,6-dimethyl-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)fenyl]ethylbenzoátu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,57-7,18 (9H, m), 6,87 (1H, s), 3,95 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,96 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,94 (3H, s), 2,59 (3H, s).

Stupeň 3. 2-[4-(4,6-Dimethyl-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-[4-(4,6-dimethyl-2-fenyl-1H-imidazo-

19.02.04

[4,5-c]pyridin-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 2). Teplota tání: 194°C. MS (ESI) m/z: 541 [(MH)$^+$], 539 [(M-H)$^-$]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,89 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,46-6,95 (11H, m), 6,77 (1H, s), 4,35 (2H, t, J=6,0 Hz), 3,03 (3H, s), 2,96 (2H, t, J=6,0 Hz), 2,56 (3H, s), 2,42 (3H, s).

Příklad 230

2-[4-(2-Butyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-[4-(2-Butyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin--1-yl)fenyl]ethylpentanoát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 229 z 2-{4-[(3-Amino-2,6-dimethyl-4--pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 2 příkladu 42). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,44 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,26 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,71 (1H, s), 4,38 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,07 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,88 (3H, s), 2,78 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,56 (3H, s), 2,33 (2H, t, J=7,4 Hz), 1,74-1,55 (4H, m), 1,41-1,24 (4H, m), 0,91 (3H, t, J=7,2 Hz), 0,84 (3H, t, J=7,2 Hz).

Stupeň 2. 2-[4-(2-Butyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin--1-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-butyl-4,6-dimethyl-1H--imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)fenyl]ethylpentanoátu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,46 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,25 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,72 (1H, s), 4,00 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,02 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,88 (3H, s), 2,78 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,54 (3H, s), 1,76-1,64 (2H, m), 1,39-1,25 (2H, m), 0,85 (3H, t, J=7,4 Hz).

Stupeň 3. 2-[4-(2-Butyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin--1-yl)fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-[4-(2-butyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 2). Teplota tání: 162°C. MS (ESI) m/z: 521 [$(MH)^+$], 519 [$(M-H)^-$]. ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ : 7,97 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,31 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,18 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,84 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,60 (1H, s), 4,34 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,03 (3H,s), 2,96 (2H, t, J=5,5 Hz), 2,71 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,52 (3H, s), 2,43 (3H, s), 1,72-1,62 (2H, m), 1,36-1,24 (2H, m), 0,84 (3H, t, J=7,3 Hz).

P ř í k l a d 2 3 1

p-Toluensulfonát 2-[4-(2-butyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]-pyridin-1-yl)fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu

K roztoku 2-[4-(2-butyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]-pyridin-1-yl)fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu (z příkladu 230) v methanolu se přidá TsOH (1,0 ekv.). Vzniklá směs se 5 minut míchá při teplotě místnosti a zkoncentruje. Pevný zbytek se shromáždí a suší při 50°C za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,89-7,86 (4H, m), 7,49 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,1 Hz, 7,24 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,18 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,03 (1H, s), 4,34 (2H, t, J=6,2 Hz), 3,12 (3H,s), 3,02 (2H, t, J=6,2 Hz), 2,80 (3H, s), 2,77 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,42 (3H, s), 2,34 (3H, s), 1,78-1,68 (2H, m), 1,39-1,27 (2H, m), 0,86 (3H, t, J=7,3 Hz).

P ř í k l a d 2 3 2

2-[4-(4,6-Dimethyl-2-(1-methylethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin--1-yl)fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-{4-[4,6-Dimethyl-2-(1-methylethyl)-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin-1-yl]fenyl}ethyl-2-methylpropanoát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 229 z 2-{4-[(3-amino-2,6-dimethyl-4--pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 2 příkladu 42). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,44 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,26 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,66 (1H, s), 4,38 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,08 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,12-3,02 (1H, m), 2,89 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,61-2,48 (1H, m), 1,33 (6H, d, J=7,0 Hz), 1,15 (6H, d, J=7,0 Hz).

Stupeň 2. 2-{4-[4,6-Dimethyl-2-(1-methylethyl)-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin-1-yl]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-{4-[4,6-dimethyl-2-(1-methyl-ethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl]fenyl}ethyl-2-methylpropanoátu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,46 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,25 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,68 (1H, s), 4,00 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,13-3,04 (1H, m), 3,02 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,88 (3H, s), 2,53 (3H, s), 1,33 (6H, d, J=7,0 Hz).

Stupeň 3. 2-{4-[4,6-Dimethyl-2-(1-methylethyl)-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonyl-karbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-{4-[4,6-dimethyl-2-(1-methylethyl)-1H--imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl]fenyl}ethanolu (ze stupně 2). Teplota tání: 213°C. MS (ESI) m/z: 507 [$(MH)^+$], 505 [$(M-H)^-$]. ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ : 7,80 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,51 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,01 (1H, s), 4,26 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,15-3,09 (1H, m), 3,00 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,90 (3H, s), 2,58 (3H, s), 2,36 (3H, s), 1,33 (6H, d, J=6,8 Hz).

P ř í k l a d 2 3 3

19.02.04

2-{4-[2-(1,1-Dimethylethyl)-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]-pyridin-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-{4-[2-(1,1-Dimethylethyl)-4,6-dimethyl-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin-1-yl]fenyl}ethyl-2,2-dimethylpropanoát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 229 z 2-{4-[(3-amino-2,6-dimethyl-4--pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 2 příkladu 42). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,41 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,26 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,35 (1H, s), 4,38 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,08 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,87 (3H, s), 2,50 (3H, s), 1,34 (9H, s), 1,17 (9H, s).

Stupeň 2. 2-{4-[2-(1,1-Dimethylethyl)-4,6-dimethyl-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin-1-yl]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-{4-[2-(1,1-dimethylethyl)-4,6--dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl]fenyl}ethyl-2,2-dimethylpropanoátu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,42 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,38 (1H, s), 4,00 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,87 (3H, s), 2,50 (3H, s), 1,34 (9H, s).

Stupeň 3. 2-{4-[2-(1,1-Dimethylethyl)-4,6-dimethyl-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonyl-karbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-{4-[2-(1,1-dimethylethyl)-4,6-dimethyl--1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl]fenyl}ethanolu (ze stupně 2). Teplota tání: 226°C. MS (ESI) m/z: 521 [$(MH)^+$], 519 [$(M-H)^-$]. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 7,71 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,46 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,41 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,1 Hz), 6,55 (1H, s), 4,20 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,95 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,74 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,36 (3H, s), 1,27 (9H, s).

19.02.04

P ř í k l a d 2 3 4

2-[4-(2-Cyklohexyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-[4-(2-Cyklohexyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]-pyridin-1-yl)fenyl]ethylcyklohexankarboxylát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 229 z 2-{4-[(3-amino-2,6-dimethyl-4-pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 2 příkladu 42). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,44 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,65 (1H, s), 4,39 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,08 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,88 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,71-1,21 (22H, m).

Stupeň 2. 2-[4-(2-Cyklohexyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]-pyridin-1-yl)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(2-cyklohexyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)fenyl]ethylcyklohexankarboxylátu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,46 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,25 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,68 (1H, s), 4,01 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,02 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,88 (3H, s), 2,72-2,70 (1H, m), 2,54 (3H, s), 2,30-1,15 (10H, m).

Stupeň 3. 2-[4-(2-Cyklohexyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]-pyridin-1-yl)fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-[4-(2-cyklohexyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 2). Teplota tání: 168°C. MS (ESI) m/z: 547 [$(MH)^+$], 545 [$(M-H)^-$]. ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ : 7,97 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,19 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,77 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,53 (1H, s), 4,33 (2H, t, J=5,3 Hz), 3,09 (3H,s), 2,97 (2H, t, J=5,5 Hz),

2,65-2,55 (1H, m), 2,50 (3H, s), 2,42 (3H, s), 1,77-1,18 (10H, m).

Příklad 235

2-{4-[4,6-Dimethyl-2-(3-fenylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-{4-[4,6-Dimethyl-2-(3-fenylpropyl)-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin-1-yl]fenyl}ethyl-4-fenylbutanoát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 229 z 2-{4-[(3-amino-2,6-dimethyl-4-pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 2 příkladu 42). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,39 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,30-7,15 (10H, m), 7,06 (2H, d, J=6,4 Hz), 6,70 (1H, s), 4,37 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,06 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,88 (3H, s), 2,80 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,68-2,60 (4H, m), 2,54 (3H, s), 2,36 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,09-1,91 (4H, m).

Stupeň 2. 2-{4-[4,6-Dimethyl-2-(3-fenylpropyl)-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin-1-yl]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-{4-[4,6-dimethyl-2-(3-fenylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl]fenyl}ethyl-4-fenylbutanoátu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,41 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,25-7,15 (5H, m), 7,07 (2H, d, J=6,72 (1H, s), 3,99 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,00 (2H, t, J=6,3 Hz), 2,88 (3H, s), 2,81 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,64 (2H, d, J=7,6 Hz), 2,55 (3H, s), 2,11-2,00 (2H, m).

Stupeň 3. 2-{4-[4,6-Dimethyl-2-(3-fenylpropyl)-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonyl-karbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-{4-[4,6-dimethyl-2-(3-fenylpropyl)-1H--imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl]fenyl}ethnolu (ze stupně 2). Teplota tání: 175°C. MS (ESI) m/z: 583 [$(MH)^+$], 581 [$(M-H)^-$]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,95 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,30-7,14 (7H, m), 7,03 (2H, d, J=8,1 Hz), 6,81 (2H, d, J=8,0 Hz), 6,64 (1H, s), 4,33 (2H, t, J=5,7 Hz), 3,00 (3H,s), 2,95 (2H, t, J=5,7 Hz), 2,72 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,62 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,51 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,07-1,97 (2H, m).

P ř í k l a d 2 3 6

p-Toluensulfonát 4-methyl-N-{[(2-{4-[5-(methyloxy)-2-(1H--pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]-karbonyl}benzensulfonamidu

Stupeň 1. 2-{4-[5-(Methyloxy)-2-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanol

Směs 2-(4-{[2-amino-4-(methyloxy)fenyl]amino}fenyl)-ethanolu (ze stupně 2 příkladu 71, 1,95 g, 7,56 mmol) a pyrazol-3-karbaldehydu (726 mg, 7,56 mmol) v ethanolu (45 ml) se 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí a zkoncentruje. Směs zbytku a octanu olovičitého (4,61 g, 8,32 mmol) v benzenu (50 ml) se 16 hodin míchá při teplotě místnosti a poté rozloží nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (150 ml). Výsledná směs se extrahuje ethylacetátem (150 ml x 4). Organická vrstva se promyje vodou (100 ml x 5) a vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Po přečištění mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi dichlormethanu a methanolu (eluční gradient od 20:1 do 10:1) se získá 408 mg (16 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě jantarově zbarvené pevné látky. MS (EI) m/z: 334 (M^+). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 7,6 (1H, br.s), 7,43 (2H, d, J=7,7 Hz), 7,29-7,23 (3H,m), 7,04 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,90 (1H,

19.02.04

d, J=8,8 Hz), 6,34 (1H, br.s), 3,85-3,81 (5H, m), 2,92 (2H, t, J=6,6 Hz).

Stupeň 2. 1-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-5-(methyloxy)-2-(1H--pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-{4-[5-(methyloxy)-2-(1H--pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanolu (ze stupně 1). MS (EI) m/z: 352 (M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,96 (0,5H, s), 8,11 (0,5H, d, J=2,9 Hz), 7,50 (0,5H, d, J=2,0 Hz), 7,46-7,34 (5H, m), 7,05 (1H, dd, J=16,5, 8,8 Hz), 6,93 (1H, ddd, J=1,4, 9,0, 2,4 Hz), 6,71 (0,5H, dd, J=2,9, 1,1 Hz), 5,81 (1H, s), 3,85 (3H, s), 3,82 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,22 (2H, t, J=7,0 Hz).

Stupeň 3. 1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-5-(methyloxy)-2-(1H--pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-5--(methyloxy)-2-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazolu (ze stupně 2). MS (EI) m/z: 359 (M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 14,05 (1H, br.s), 7,53-7,50 (2H, m), 7,45 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,37 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,01 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,89 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Hz), 5,81 (1H, s), 3,85 (3H, s), 3,61 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,03 (2H, t, J=6,9 Hz).

Stupeň 4. 2-{4-[5-(Methyloxy)-2-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-5--(methyloxy)-2-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazolu (ze stupně 3). MS (EI) m/z: 333 (M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,47 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,43-7,29 (5H, m), 7,00 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,88 (1H, dd,

19.02.04

J=9,0, 2,4 Hz), 5,81 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,09 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,90 (2H, t, J=6,8 Hz).

Stupeň 5. 4-Methyl-N-{[(2-{4-[5-(methyloxy)-2-(1H-pyrazol-3--yl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}benzensulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-{4-[5-(methyloxy)-2-(1H--pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylaminu (ze stupně 4). MS (ESI) m/z: 531 [$(MH)^+$], 529 [$(M-H)^-$]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,77 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,44 (1H,s), 7,24 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,14-7,07 (5H, m), 6,98 (1H, d, J=9,0 Hz), 6,88 (1H, d, J=9,0 Hz), 6,10 (1H, s), 3,83 (3H, s), 3,57-3,55 (2H, m), 2,88-2,84 (2H, m), 2,35 (3H, s).

Stupeň 6. 4-Methyl-N-{[(2-{4-[5-(methyloxy)-2-(1H-pyrazol-3--yl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-benzensulfonamid p-toluensulfonamid mono-p-toluensulfonát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 231 z 4-methyl-N-{[(2-{4-[5-(methyloxy)-2-(1H--pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]-karbonyl}benzensulfonamidu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 12,65 (1H, s), 9,99 (1H, s), 7,87 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,78 (2H, d, J=8,3 Hz),7,50 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,39 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,20 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,18 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,08-6,93 (5H, m), 6,44 (1H, s), 3,76 (3H, s), 3,42-3,40 (2H, m), 2,92-2,88 (2H, m), 2,86 (6H, s).

P ř í k l a d 2 3 7

p-Toluensulfonát 2-{4-[5-methyloxy-2-(1H-pyrazol-3-yl)-1H--benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonyl-karbamátu

Stupeň 1. 2-{4-[5-(Methyloxy)-2-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazol-1-y-]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-{4-[5-(methyloxy)-2-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanolu (ze stupně 1 příkladu 236). MS (ESI) m/z: 532 [$(MH)^+$], 530 [$(M-H)^-$]. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 7,75 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,58 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,38 (2H, d, J=7,8 Hz), 7,33-7,21 (3H, m), 7,22 (2H, d, J=8,1 Hz), 6,96 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,88 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,26-4,24 (2H, m), 3,82 (3H, s), 2,95-2,93 (2H, m), 2,34 (3H, s).

Stupeň 2. Mono-p-toluensulfonát 2-{4-[5-(methyloxy)-2-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 231 z 2-{4-[5-(methyloxy)-2-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,88 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,80-7,65 (6H, m), 7,44 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,38-7,26 (3H, m), 7,17 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,10 (2H, d, J=7,6 Hz), 4,37-4,33 (2H, m), 3,03-2,99 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,31 (3H, s).

P ř í k l a d 2 3 8

2-{4-[6-Chlor-2-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)-sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-(4-{[5-Chlor-2-nitro-4-(trifluormethyl)-fenyl]amino}fenyl)ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

K míchanému roztoku 2-(4-{[5-chlor-2-nitro-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethanolu (ze stupně 2 příkladu 104, 1,0 g, 2,77 mmol) v dichlormethanu (45 ml) se přidá p-toluen-

19.02.04

sulfonylisokyanát (574 mg, 2,91 mmol). Vzniklá směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a poté rozloží vodou (100 ml). Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (100 ml x 3). Spojené organické vrstvy se promyjí vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Po přečištění mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi hexanu a ethylacetátu (eluční gradient od 2:1 do 1:1) se získá 1,51 g (98 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě oranžové pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,68 (1H, s), 8,58 (1H, s), 7,91 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,34 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,27 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,20 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,17 (1H, s), 4,33 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,96 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,45 (3H, s).

Stupeň 2. 2-(4-{[2-Amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]-amino}fenyl)ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

K míchanému roztoku 2-(4-{[5-chlor-2-nitro-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu (ze stupně 1, 1,51 g, 2,71 mmol) v methanolu (250 ml) se přidá 5% nasířená platina na uhlíku (600 mg). Reakční směs se 5 hodin míchá při teplotě místnosti pod atmosférou vodíku (0,4 MPa). Katalytické palladium se odfiltruje a promyje dichlormethanem (100 ml). Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se 1,46 g (99 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě hnědého oleje. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,90 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,16 (1H, s), 7,07 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,06 (1H, s), 6,86 (2H, d, J=8,2 Hz), 5,40 (2H, s), 4,26 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,85 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,44 (3H, s).

Stupeň 3. 2-(4-{[5-Chlor-2-{[(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)-karbonyl]amino}-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethyl-(4--methylfenyl)sulfonylkarbamát

K míchanému roztoku 2-(4-{[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarba-

19.02.04

mátu (ze stupně 2, 200 mg, 0,379 mmol) v dichlormethanu (1,7 ml) se přidá roztok 1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-karboxylové kyseliny (63,8 mg, 0,455 mmol) a N,N-diisoproppylethylaminu (118 mg, 0,909 mmol) v dichlormethanu (1,7 ml). Ke vzniklé směsi se přidá roztok HOBt (61,5 mg, 0,455 mmol) a HBTU (431 mg, 1,14 mmol) v dimethylformamidu (2,5 ml). Reakční směs se 20 hodin míchá při teplotě místnosti a poté rozloží vodou (100 ml). Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (100 ml x 3). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (100 ml x 3) a vodným chloridem sodným (50 m), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Po přečištění preparativní TLC za použití směsi hexanu a ethylacetátu (1:1) jako elučního činidla se získá 145 mg (59 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě červené pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,70 (1H, s), 7,87 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,79 (1H, s), 7,28 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,04 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,95 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,72 (1H, s), 6,60 (1H, s), 4,22 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,78 (3H, s), 2,84-2,80 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,30 (3H, s).

Stupeň 4. 2-{4-[6-Chlor-2-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methyl-fenyl)sulfonylkarbamát

Směs 2-(4-{[5-chlor-2-{[(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)-karbonyl]amino}-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethyl-(4--methylfenyl)sulfonylkarbamátu (ze stupně 3, 145 mg, 0,223 mmol) ve 2M hydroxidu sodném (1 ml) a ethanolu (2 ml) se 85 hodin míchá při 50°C, poté ochladí a její pH se přídavkem 2M kyseliny chlorovodíkové upraví na 4,0. Vzniklá směs se zředí vodou (80 ml) a vodná směs se extrahuje dichlormethanem (80 ml x 3). Spojené organické vrstvy se promyjí vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Po přečištění PTLC za použití směsi hexanu a ethylacetátu (1:3) jako elučního činidla se získá 30 mg (21 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě červené pevné látky. MS (ESI) m/z:

19.02.04

632 [$(MH)^+$], 630 [$(M-H)^-$]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,15 (1H, s), 7,90 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,34-7,24 (6H, m), 7,19 (1H, s), 5,81 (1H, s), 4,40 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,76 (3H, s), 3,04 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,41 (3H, s), 2,20 (3H, s).

Příklad 239

N-[({2-[4-(2-Butyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)fenyl]ethyl}amino)karbonyl]-4-methylbenzensulfonamid

Stupeň 1. 2-Butyl-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(2-butyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 2 příkladu 230). MS (EI) m/z: 341 (M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,45 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,73 (1H, s), 3,82 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,22 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,89 (3H, s), 2,79 (2H, t, J=8,2 Hz), 2,58 (3H, s), 176-1,64 (2H, m), 1,39-1,25 (2H, m), 0,84 (3H, t, J=7,2 Hz).

Stupeň 2. 1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-2-butyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 2-butyl-1-[4-(2-chlorethyl)-fenyl]-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridinu (ze stupně 1). MS (EI) m/z: 348 (M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,46 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,72 (1H, s), 3,62 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,03 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,88 (3H, s), 2,78 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,55 (3H, s), 1,74-1,63 (2H, m), 1,38-1,24 (2H, m), 0,84 (3H, t, J=7,3 Hz).

Stupeň 3. 2-[4-(2-Butyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)fenyl]ethylamin

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-2--butyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridinu (ze stupně 2). MS (EI) m/z: 322 (M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,43 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,26 (2H, d, J=8,1 Hz), 6,72 (1H, s), 3,10-3,04 (2H, m), 2,90-2,86 (5H, m), 2,78 (2H, t, J=7,7 Hz), 2,55 (3H, s), 1,74-1,64 (2H, m), 1,35-1,25 (2H, m), 0,84 (3H, t, J=7,3 Hz).

Stupeň 4. N-[({2-[4-(2-Butyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]-pyridin-1-yl)fenyl]ethyl}amino)karbonyl]-4-methylbenzen-sulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(2-butyl-4,6-dimethyl-1H--imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 3). MS (ESI) m/z: 520 [$(MH)^+$], 518 [$(M-H)^-$]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,77 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,37 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,27 (2H, d, J=7,8 Hz), 7,19 (2H, d, J=7,5 Hz), 6,76 (1H, s), 3,57-3,51 (2H, m), 2,92 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,88 (3H, s), 2,76 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,52 (3H, s), 2,38 (3H, s), 1,73-1,62 (2H, m), 1,36-1,23 (2H, m), 0,82 (3H, t, J=7,3 Hz).

Stupeň 5. mono-p-Toluensulfonát N-[({2-[4-(2-butyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]-pyridin-1-yl)fenyl]ethyl}amino)-karbonyl]-4-methylbenzensulfonamidu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 231 z N-[({2-[4-(2-butyl-4,6-dimethyl-1H--imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)fenyl]ethyl}amino)karbonyl]-4--methylbenzensulfonamidu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,85 (1H, br.s), 7,78 (4H, d, J=8,1 Hz), 7,45 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,27-7,13 (6H, m), 7,01 (1H, s), 3,45-343 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,89-2,87 (2H, m), 2,79-2,73 (5H, m), 2,36 (3H, s), 2,34 (3H, s), 1,74-1,65 (2H, m), 1,35-1,23 (2H, m), 0,84 (3H, t, J=7,2 Hz).

19.02.04

Příklad 240

Monohydrochlorid 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]-1-methylethyl-(4-methylfenyl)-sulfonylkarbamátu

K roztoku 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]-1-methylethyl-(4-methylfenyl)sulfonyl-karbamátu (z příkladu 7, 69,4 mg, 1,37 mmol) v methanolu (4 ml) se při teplotě místnosti přidá 10% chlorovodík v methanolu (2 ml). Výsledná směs se zkoncentruje a smísí s diethyletherem. Získá se 624 mg (90 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle žluté pevné látky. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 11,92 (1H, br.s), 7,76 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,49-7,39 (6H, m), 7,26 (1H, br.s), 4,98-4,88 (1H, m), 2,94-2,83 (4H, m), 2,63 (3H, s), 2,46 (3H, s), 2,34 (3H, s), 1,23 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,12 (3H, d, J=6,1 Hz). MS (ESI) m/z: 507 [$(MH)^+$], 505 [$(M-H)^-$].

Příklad 241

N-{[(2-{4-[5,7-Dimethyl-2-(3-fenylpropyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzen-sulfonamid

Směs N-{[(2-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]-fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu (ze stupně 4 příkladu 162, 86 mg, 0,19 mmol), 4-fenylmáselné kyseliny (37 mg, 0,23 mmol) a hydrochloridu 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (40 mg, 0,21 mmol) se 5 dní míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje na oranžový sirup. Tento zbytek se rozpustí v toluenu (8 ml). Toluenový roztok se mísí s monohydrátem p-toluensulfonové kyseliny (3 mg, 0,02 mol). Výsledná směs se 5 hodin míchá při teplotě zpětného toku a poté zředí dichlormethanem. Dichlormethanová směs se promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Organická vrstva se zkoncentruje. Po přečištění TLC za použití směsi

hexanu a ethylacetátu (1:3) se získá 32 mg (29 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,85 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,31-7,01 (11H, m), 6,91 (1H, s), 3,52-3,45 (2H, m), 2,83 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,71-2,65 (2H, m), 2,64 (3H, s), 2,58-2,53 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,00-1,90 (2H, m). MS (ESI) m/z: 582 [$(MH)^+$], 580 [$(M-H)^-$].

Příklad 242

N-{[(2-{4-[5,7-Dimethyl-2-(3-oxo-3-fenylpropyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methyl-benzensulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 241 z N-{[(2-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu (ze stupně 4 příkladu 162) a 3-benzoylpropionové kyseliny. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,04-7,14 (11H, m), 6,90 (1H, s), 6,20-6,15 (1H, m), 3,50-3,38 (4H, m), 3,03-2,81 (4H, m), 2,56 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,41 (3H, s). MS (ESI) m/z: 596 [$(MH)^+$], 594 [$(M-H)^-$].

Příklad 243

2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1--yl]fenyl}ethyl-3-pyridinylsulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylfenylkarbonát

K míchanému roztoku 2-[4-(6-chlor-2-ethyl-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 4 příkladu 104, 3,90 g, 10,6 mmol) v dichlormethanu (20 ml) a pyridinu (2 ml) se přikape fenylchlorformiát (1,6 ml, 12,7 mmol). Výsledná směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti a poté zředí dichlormethanem (50 ml). Dichlormethanová směs se promyje vodou (50 ml). Organická vrstva se vysuší síranem

sodným a zkoncentruje za sníženého tlaku. Po přečištění mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi hexanu a ethylacetátu (3:1) jako elučního činidla se získá 4,2 g (82 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bezbarvého sirupu. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,12 (1H, s), 7,53-7,15 (10H, m), 4,56 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,20 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,6 Hz). MS (EI) m/z: 488 (M^+).

Stupeň 2. 2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-3-pyridinylsulfonylkarbamát

K míchanému roztoku 3-pyridinsulfonamidu (Rafik, Karaman; et al., J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 4889, 120 mg, 0,76 mmol) v dimethylformamidu (3 ml) se při teplotě místnosti přidá hydrid sodný (60% disperze v oleji, 27 mg, 0,68 mmol) a po 10 minutách fenyl-2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]ethylkarbamát (ze stupně 1, 313 mg, 0,64 mmol). Reakční směs se 9 hodin míchá při 80°C a poté zředí ethylacetátem (50 ml). Ethylacetátová směs se promyje vodou a vodným chloridem sodným. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Po přečištění TLC za použití směsi dichlormethanu a methanolu (6:1) a TLC za použití směsi dichlormethanu a methanolu (10:1) se získá 67 mg (19 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,18 (1H, s), 8,73-8,72 (1H, m), 8,32-8,29 (1H, m), 8,09 (1H, s), 7,40-7,15 (6H, m), 4,33-4,29 (2H, m), 2,99-2,94 (2H, m), 2,78-2,71 (2H, m), 1,35-1,32 (3H, m). MS (ESI) m/z: 553 (MH^+), 551 ($[M-H]^-$)

Příklad 244

2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-2-pyridinylsulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 243 z 2-pyridinsulfonamidu (Naito,

T.; et al., Chem. Pharm. Bull., 1955, 3, 38) a 2-[4-(2-ethyl--5,7-dimethyl-3- H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylkarbamátu (ze stupně 1 příkladu 243). Teplota tání: 127,0 až 130,0°C ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,76-8,73 (1H, m), 8,24-8,21 (2H, m), 8,16 (1H, s), 8,03-7,97 (1H, m), 7,62-7,56 (1H, m), 7,37 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,23 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,17 (1H, s), 4,37 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,6 Hz). MS (ESI) m/z: 553 (MH^+), 551 ($[M-H]^-$).

P ř í k l a d 2 4 5

2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1--yl]fenyl}ethyl-4-pyridinylsulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 243 z 4-pyridinsulfonamidu (Comrie, A. M.; et al., J. Chem. Soc., 1958, 3514) a 2-[4-(2-ethyl-5,7--dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylkarbamátu (ze stupně 1 příkladu 243). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,82 (2H, d, J=5,2 Hz), 8,10 (1H, s), 7,87 (2H, d, J=4,9 Hz), 7,44 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,27 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,20 (1H, s), 4,34 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,04 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,78 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,36 (3H, t,, J=7,6 Hz). MS (ESI) m/z: 553 (MH^+), 551 ($[M-H]^-$).

P ř í k l a d 2 4 6

2-[4-(5-Acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]-1-methyl-ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 1-(4-{[4-(2-Hydroxypropyl)fenyl]amino}-3-nitrofenyl)ethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 162 z 1-(4-chlor-3-nitrofenyl)ethanonu a 1-(4-aminofenyl)-2-propanolu (ze stupně 1 příkladu 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,85 (1H, br.s), 8,83-8,82 (1H, m), 7,99-7,95 (1H, m), 7,33 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,4 Hz),

19.02.04

7,18 (1H, d, J=9,0 Hz), 4,13-4,04 (1H, m), 2,87-2,72 (2H, m), 2,58 (3H, s), 1,29 (3H, d, J=6,2 Hz).

Stupeň 2. 1-(3-Amino-4-{[4-(2-hydroxypropyl)fenyl]amino}-fenyl)ethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 4 příkladu 1 z 1-(4-{[4-(2-hydroxypropyl)-fenyl]amino}-3-nitrofenyl)ethanonu (ze stupně 1). MS (EI) m/z: 284 (M^+).

Stupeň 3. 2-[4-(5-Acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]--1-methylethylpropanoát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 1-(3-amino-4-{[4-(2-hydroxy-propyl)fenyl]amino}fenyl)ethanonu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,41-8,40 (1H, m), 8,83-8,82 (1H, m), 7,92-7,89 (1H, m), 7,43 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,12-7,09 (1H, m), 5,25-5,18 (1H, m), 3,07-2,88 (2H, m), 2,80 (2H, q, J=7,3 Hz), 2,68 (3H, s), 2,34-2,26 (2H, m), 1,37 (3H, q, J=7,5 Hz), 1,32 (3H, d, J=6,2 Hz), 1,10 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 4. 1-{2-Ethyl-1-[4-(2-hydroxypropyl)fenyl]-1H-benz-imidazol-5-yl}ethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(5-acetyl-2-ethyl-1H-benz-imidazol-1-yl)fenyl]-1-methylethylpropanoátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,39 (1H, s), 7,89-7,86 (1H, m), 7,47 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,13-7,10 (1H, m), 4,23-4,13 (1H, m), 2,94-2,86 (2H, m), 2,80 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,66 (3H, s), 1,39-1,33 (6H, m).

Stupeň 5. 2-[4-(5-Acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]--1-methylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 1-{2-ethyl-1-[4-(2-hydroxypropyl)fenyl]-1H-benzimidazol-5-yl}ethanonu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,40 (1H, d, J=1,1 Hz), 7,91-7,86 (3H, m), 7,32-7,24 (4H, m), 7,17 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,07 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,09-5,03 (1H, m), 2,99-2,75 (2H, m), 2,77 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,67 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,33 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,21 (3H, d, J=6,1 Hz). MS (ESI) m/z: 520 (MH^+), 518 ($[M-H]^-$).

P ř í k l a d 2 4 7

2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-methylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 1-(4-{[5-Chlor-2-nitro-4-(trifluormethyl)fenyl]-amino}fenyl)-2-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 162 z 2,4-dichlor-5-nitrobenzotrifluoridu a 1-(4-aminofenyl)-2-propanolu (ze stupně 1 příkladu 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,69 (1H, br.s), 8,58 (1H, s), 7,36 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,20 (1H, s), 4,13-4,06 (1H, m), 2,88-2,73 (2H, m), 1,48 (1H, d, J=4,2 Hz), 1,30 (3H, d, J=6,2 Hz).

Stupeň 2. 1-(4-{[2-Amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]-amino}fenyl)-2-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 1-(4-{[5-chlor-2-nitro-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)-2-propanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,17 (1H, s), 7,15 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,06 (1H, s), 6,90 (2H, d, J=8,4 Hz), 4,05-3,98 (1H, m), 2,79-2,61 (2H, m), 1,26 (3H, d, J=6,3 Hz).

Stupeň 3. 2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-methylethylpropanoát

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 1-(4-{[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)-2-propanolu (ze stupně 2). MS (EI) m/z: 438 (M^+).

Stupeň 4. 1-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-2-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-methylethylpropanoátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,12 (1H, s), 7,47 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,21 (1H, s), 4,20-4,10 (1H, m), 2,95-2,83 (2H, m), 2,79 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,56 (1H, d, J=4,2 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,34 (3H, d, J=6,2 Hz).

Stupeň 5. 2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-methylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 1-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)--1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-2-propanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,09 (1H, s), 7,87 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,41 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,21 (1H, s), 5,06-5,00 (1H, m), 3,04-2,74 (4H, m), 2,40 (3H, s), 1,36 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,23 (3H, d, J=6,2 Hz). MS (ESI) m/z: 580 (MH^+), 578 ($[M-H]^-$).

P ř í k l a d 2 4 8

(1S)-2-[4-(5-Acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]-1--methylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. (2S)-1-(4-nitrofenyl)-2-propanol a (1R)-1-methyl-2--(4-nitrofenyl)ethylpropanoát

19.02.04

Ke směsi 1-(4-nitrofenyl)-2-propanolu (Schadt, F. L. et al., J. Am. Chem. Soc., 1978, 100, 228., 2,5 g, 13,8 mmol) a anhydridu propanové kyseliny (1,8 g, 13,8 mmol) v benzenu (34 ml) se přidá Lipase PS/Celite (0,5 g, Bianichi, D. et al. J. Org. Chem. 1988, 53, 5531). Vzniklá směs se 72 hodin míchá při teplotě místnosti a poté přefiltruje přes vrstvu Celitu. Filtrát se promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a vodným chloridem sodným. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Po přečištění mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi hexanu a diethyletheru (4:1 až 1:1) se získá 1,91 g (58 %) (1R)-1-methyl-2-(4-nitrofenyl)-ethylpropanoátu ve formě světle žlutého oleje a 1,14 g (46 %) (2S)-1-(4-nitrofenyl)-2-propanolu ve formě bezbarvé pevné látky (93% enantiomerní nadbytek). Překrystalováním 1,14 g (2S)-1-(4-nitrofenyl)-2-propanolu ze směsi hexanu a diethyletheru se získá 617 mg bezbarvých jehliček (99% enantiomerní nadbytek).

(1R)-1-methyl-2-(4-nitrofenyl)ethylpropanoát ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,16 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,37 (2H, d, J=8,8 Hz), 5,22-5,11 (1H, m), 3,04-2,87 (2H, m), 2,30-2,19 (2H, m), 1,26 (3H, d, J=6,1 Hz), 1,07 (3H, t, J=7,5 Hz).

(2S)-1-(4-nitrofenyl)-2-propanol ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,18 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,39 (2H, d, J=8,8 Hz), 4,14-4,04 (1H, m), 2,92-2,79 (2H, m), 1,49 (1H, d, J=4,0 Hz), 1,28 (3H, d, J=6,1 Hz). α^{23}_D +31,0° (c = 1,00, diethylether)

Stupeň 2. (2S)-1-(4-Aminofenyl)-2-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 4 příkladu 1 z (2S)-1-(4-nitrofenyl)-2-propanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,00 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,65 (2H, d, J=8,4 Hz), 3,99-3,89 (1H, m), 3,60 (2H, br.s) 2,73-2,52 (2H, m), 1,22 (3H, d, J=6,2 Hz).

Stupeň 3. 1-[4-({4-[(2S)-2-Hydroxypropyl]fenyl}amino)-3--nitrofenyl]ethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 162 z 1-(4-chlor-3-nitrofenyl)-ethanonu a (2S)-1-(4-aminofenyl)-2-propanolu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,85 (1H, br.s), 8,83-8,82 (1H, m), 7,99-7,95 (1H, m), 7,33 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,18 (1H, d, J=9,0 Hz), 4,13-4,04 (1H, m), 2,87-2,72 (2H, m), 2,58 (3H, s), 1,29 (3H, d, J=6,2 Hz).

Stupeň 4. 1-[3-Amino-4-({4-[(2S)-2-hydroxypropyl]fenyl}-amino)fenyl]ethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 4 příkladu 1 z 1-[4-({4-[(2S)-2-hydroxypropyl]-fenyl}amino)-3-nitrofenyl]ethanonu (ze stupně 3). MS (EI) m/z: 284 (M^+).

Stupeň 5. (1S)-2-[4-(5-Acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]-1-methylethylpropanoát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 1-[3-amino-4-({4-[(2S)-2-hydroxy-propyl]fenyl}amino)fenyl]ethanonu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,41-8,40 (1H, m), 8,83-8,82 (1H, m), 7,92-7,89 (1H, m), 7,43 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,12-7,09 (1H, m), 5,25-5,18 (1H, m), 3,07-2,88 (2H, m), 2,80 (2H, q, J=7,3 Hz), 2,68 (3H, s), 2,34-2,26 (2H, m), 1,37 (3H, q, J=7,5 Hz), 1,32 (3H, d J=6,2 Hz), 1,10 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 6. 1-(2-Ethyl-1-{4-[(2S)-2-hydroxypropyl]fenyl}-1H--benzimidazol-5-yl)ethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z (1S)-2-[4-(5-acetyl-2-ethyl-1H--benzimidazol-1-yl)fenyl]-1-methylethylpropanoátu (ze stupně

19.02.04

5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,39 (1H, d, J=1,1 Hz), 7,87 (1H, dd, J=8,6, 1,1 Hz), 7,48 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,12 (1H, d, J=8,6 Hz), 4,22-4,12 (1H, m), 2,94-2,89 (2H, m), 2,80 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,69 (3H, s), 2,42 (1H, br.s), 1,37 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,33 (3H, d, J=6,2 Hz).

Stupeň 7. (1S)-2-[4-(5-Acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]-1-methylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 1-(2-ethyl-1-{4-[(2S)-2-hydroxypropyl]-fenyl}-1H-benzimidazol-5-yl)ethanonu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,40 (1H, d, J=1,1 Hz), 7,91-7,86 (3H, m), 7,32-7,24 (4H, m), 7,17 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,07 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,09-5,03 (1H, m), 2,99-2,75 (2H, m), 2,77 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,67 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,33 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,21 (3H, d, J=6,1 Hz). MS (ESI) m/z: 520 (MH^+), 518 ($[M-H]^-$). α^{24}_D -3,09°C (c = 0,120, methanol)

P ř í k l a d 2 4 9

(1R)-2-[4-(5-Acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl}-1--methylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. (2R)-1-(4-Nitrofenyl)-2-propanol

K roztoku (1R)-1-methyl-2-(4-nitrofenyl)ethylpropanoátu (ze stupně 1 příkladu 248, 1,91 g, 8,05 mmol) v ethanolu (20 ml) se při teplotě místnosti přidá 2M vodný hydroxid sodný (5 ml). Vzniklá směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a poté nalije do vody. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (2 x 50 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (2 x 50 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Po přečištění mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi hexanu a diethyletheru (1:1) se získá 1,16 g (80 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky (79% enantio-

19.02.04

merní nadbytek). Překrystalováním ze směsi hexanu a diethyletheru se získá 717 mg bezbarvých jehliček (99% enantiomerní nadbytek). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,18 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,39 (2H, d, J=8,8 Hz), 4,14-4,04 (1H, m), 2,92-2,79 (2H, m), 1,49 (1H, d, J=4,0 Hz), 1,28 (3H, d, J=6,1 Hz). α^{23}_D = -32,6°(c = 1,00, diethylether)

Stupeň 2. (2R)-1-(4-Aminofenyl)-2-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 4 příkladu 1 z (2R)-1-(4-nitrofenyl)-2-propanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,00 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,65 (2H, d, J=8,4 Hz), 3,99-3,89 (1H, m), 3,60 (2H, br.s) 2,73-2,52 (2H, m), 1,22 (3H, d, J=6,2 Hz).

Stupeň 3. 1-[4-({4-[(2R)-2-Hydroxypropyl]fenyl}amino)-3-nitrofenyl]ethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 162 z 1-(4-chlor-3-nitrofenyl)-ethanonu a (2R)-1-(4-aminofenyl)-2-propanolu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,85 (1H, br.s), 8,83-8,82 (1H, m), 7,99-7,95 (1H, m), 7,33 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,18 (1H, d, J=9,0 Hz), 4,13-4,04 (1H, m), 2,87-2,72 (2H, m), 2,58 (3H, s), 1,29 (3H, d, J=6,2 Hz).

Stupeň 4. 1-[3-Amino-4-({4-[(2R)-2-hydroxypropyl]fenyl}-amino)fenyl]ethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 4 příkladu 1 z 1-[4-({4-[(2R)-2-hydroxypropyl]-fenyl}amino)-3-nitrofenyl]ethanonu (ze stupně 3). MS (EI) m/z: 284 (M^+).

Stupeň 5. (1R)-2-[4-(5-Acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]-1-methylethylpropanoát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 1-[3-amino-4-({4-[(2R)-2-hydroxypropyl]fenyl}amino)fenyl]ethanonu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,41-8,40 (1H, m), 8,83-8,82 (1H, m), 7,92-7,89 (1H, m), 7,43 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,12-7,09 (1H, m), 5,25-5,18 (1H, m), 3,07-2,88 (2H, m), 2,80 (2H, q, J=7,3 Hz), 2,68 (3H, s), 2,34-2,26 (2H, m), 1,37 (3H, q, J=7,5 Hz), 1,32 (3H, d, J=6,2 Hz), 1,10 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 6. 1-(2-Ethyl-1-{4-[(2R)-2-hydroxypropyl]fenyl}-1H-benzimidazol-5-yl)ethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z (1R)-2-[4-(5-acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]-1-methylethylpropanoátu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,39 (1H, d, J=1,1 Hz), 7,87 (1H, dd, J=8,6, 1,1 Hz), 7,48 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,12 (1H, d, J=8,6 Hz), 4,22-4,12 (1H, m), 2,94-2,89 (2H, m), 2,80 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,69 (3H, s), 2,42 (1H, br.s), 1,37 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,33 (3H, d, J=6,2 Hz).

Stupeň 7. (1R)-2-[4-(5-Acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]-1-methylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 1-(2-ethyl-1-{4-[(2R)-2-hydroxypropyl]-fenyl}-1H-benzimidazol-5-yl)ethanonu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,40 (1H, d, J=1,1 Hz), 7,91-7,86 (3H, m), 7,32-7,24 (4H, m), 7,17 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,07 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,09-5,03 (1H, m), 2,99-2,75 (2H, m), 2,77 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,67 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,33 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,21 (3H, d, J=6,1 Hz). MS (ESI) m/z: 520 (MH^+), 518 ($[M-H]^-$). $[\alpha]^{24}_D$ = +6,05° (c = 0,118, methanol).

Příklad 250

19.02.04

(1S)-2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-methylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. (2S)-1-(4-{[5-Chlor-2-nitro-4-(trifluormethyl)-fenyl]amino}fenyl)-2-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 162 z 2,4-dichlor-5-nitrobenzotrifluoridu a (2S)-1-(4-aminofenyl)-2-propanolu (ze stupně 2 příkladu 248). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,69 (1H, br.s), 8,58 (1H, s), 7,36 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,20 (1H, s), 4,13-4,06 (1H, m), 2,88-2,73 (2H, m), 1,48 (1H, d, J=4,2 Hz), 1,30 (3H, d, J=6,2 Hz).

Stupeň 2. (2S)-1-(4-{[2-Amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)-fenyl]amino}fenyl)-2-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z (2S)-1-(4-{[5-chlor-2-nitro-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)-2-propanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,17 (1H, s), 7,15 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,06 (1H, s), 6,90 (2H, d, J=8,4 Hz), 4,05-3,98 (1H, m), 2,79-2,61 (2H, m), 1,26 (3H, d, J=6,3 Hz).

Stupeň 3. (1S)-2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-2-methylethylpropanoát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z (2S)-1-(4-{[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)-2-propanolu (ze stupně 2). MS (EI) m/z: 438 (M^+).

Stupeň 4. (2S)-1-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-2-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z (1S)-2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-

19.02.04

-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-methylethyl-propanoátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,12 (1H, s), 7,47 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,21 (1H, s), 4,20-4,10 (1H, m), 2,95-2,83 (2H, m), 2,79 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,56 (1H, d, J=4,2 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,34 (3H, d, J=6,2 Hz).

Stupeň 5. (1S)-2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H--benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-methylethyl-(4-methylfenyl)-sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z (2S)-1-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-2-propanolu (ze stupně 4). Teplota tání: 200,3°C. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,09 (1H, s), 7,87 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,41 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,21 (1H, s), 5,06-5,00 (1H, m), 3,04-2,74 (4H, m), 2,40 (3H, s), 1,36 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,23 (3H, d, J=6,2 Hz). MS (ESI) m/z: 580 (MH^+), 578 ($[M-H]^-$). $[\alpha]^{24}_D$ = +1,31° (c = 0,398, methanol). Enantiomerní nadbytek: 98 %.

P ř í k l a d 2 5 1

Mono-p-toluensulfonát (1S)-2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-methylethyl-(4--methylfenyl)sulfonylkarbamátu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 231 z (1S)-2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-methylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu (ze stupně 5 příkladu 250). ^{1}H-NMR (DMSO-d6) δ : 11,91 (1H, br.s), 8,23 (1H, s), 7,75 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,50-7,37 (9H, m), 7,11 (2H, d, J=8,1 Hz), 4,97-4,91 (1H, m), 2,92-2,76 (4H, m), 2,30 (3H, s), 2,27 (3H, s), 1,24 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,14 (3H, d, J=6,2 Hz). MS (ESI) m/z: 580 (MH^+), 578 ($[M-H]^-$).

Příklad 252

(1R)-2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-methylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. (2R)-1-(4-{[5-Chlor-2-nitro-4-(trifluormethyl)-fenyl]amino}fenyl)-2-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 162 z 2,4-dichlor-5-nitrobenzotrifluoridu a (2R)-1-(4-aminofenyl)-2-propanolu (ze stupně 2 příkladu 249). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,69 (1H, br.s), 8,58 (1H, s), 7,36 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,20 (1H, s), 4,13-4,06 (1H, m), 2,88-2,73 (2H, m), 1,48 (1H, d, J=4,2 Hz), 1,30 (3H, d, J=6,2 Hz).

Stupeň 2. (2R)-1-(4-{[2-Amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)-fenyl]amino}fenyl)-2-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z (2R)-1-(4-{[5-chlor-2-nitro-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)-2-propanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,17 (1H, s), 7,15 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,06 (1H, s), 6,90 (2H, d, J=8,4 Hz), 4,05-3,98 (1H, m), 2,79-2,61 (2H, m), 1,26 (3H, d, J=6,3 Hz).

Stupeň 3. (1R)-2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-methylethylpropanoát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z (2R)-1-(4-{[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)-2-propanolu (ze stupně 2). MS (EI) m/z: 438 (M^+).

Stupeň 4. (2R)-1-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-2-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z (1R)-2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-methylethylpropanoátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,12 (1H, s), 7,47 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,21 (1H,s), 4,20-4,10 (1H, m), 2,95-2,83 (2H, m), 2,79 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,56 (1H, d, J=4,2 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,34 (3H, d, J=6,2 Hz).

Stupeň 5. (1R)-2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H--benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-methylethyl-(4-methylfenyl)-sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z (2R)-1-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-2-propanolu (ze stupně 4). Teplota tání: 199,9°C. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 10,70 (1H, br.s), 8,10 (1H, s), 7,89 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,40 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,22 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,20 (1H, s), 5,32-5,00 (1H, m), 3,04-2,82 (2H, m), 2,78 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,40 (3H, s), 1,36 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,23 (3H, d, J=6,2 Hz). MS (ESI) m/z: 580 (MH^+), 578 ($[M-H]^-$). $[\alpha]^{24}_D$ = -2,19° (c = 0,402, methanol). Enantiomerní nadbytek: 97 %.

P ř í k l a d 2 5 3

N-{[(2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol--1-yl]fenyl}-1-methylethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamid

Stupeň 1. 1-[4-(2-Azidopropyl)fenyl]-6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol

K míchanému roztoku 1-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-2-propanolu (ze stupně 8 příkladu 247, 1,96 g, 5,12 mmol), trifenylfosfinu (1,75 g,

6,66 mmol) a difenylfosforylazidu (1,83 mg, 6,66 mmol) v tetrahydrofuranu (15 ml) se při teplotě místnosti přidá diethylazodikarboxylát (1,16 mg, 6,66 mmol). Vzniklá směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a poté při teplotě zpětného toku, zředí ethylacetátem a promyje vodou a vodným chloridem sodným. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Po přečištění mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi hexanu a ethylacetátu (2:1) a TLC za použití směsi hexanu a ethylacetátu (1:1) se získá 769 mg (37 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle žlutého sirupu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,12 (1H, s), 7,47 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,21 (1H, s), 3,85-3,77 (1H, m), 2,92-2,89 (2H, m), 2,80 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,37 (3H, d, J=6,6. Hz), 1,36 (3H, t, J=7,5 Hz). MS (ESI) m/z: 408 (MH^+).

Stupeň 2. 2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-methylethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z 1-[4-(2-azidopropyl)fenyl]-6--chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,12 (1H, s), 7,44 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,21 (1H, s), 3,49-3,26 (I H, m), 2,86-2,95 (2H, m), 2,79 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,5 Hz), 120 (3H, d, J=6,2 Hz).

Stupeň 3. N-{[(2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H--benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-methylethyl)amino]karbonyl}-4--methylbenzensulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-methylethylaminu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,12 (1H, s), 7,73 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,41 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,29-7,23 (4H, m), 7,17

19.02.04

(1H, s), 4,20-4,11 (1H, m), 2,99-2,82 (2H, m), 2,78 (2H, q, J=7,3 Hz), 2,38 (3H, s), 1,35 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,24 (3H, d, J=6,6 Hz). MS (ESI) m/z: 579 (MH^+), 577 ($[M-H]^-$).

Příklad 254

N-{[((1S)-2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-methylethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamid

Stupeň 1. 1-[4-[(2S)-2-Azidopropyl)fenyl]-6-chlor-2-ethyl-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 253 z (2R)-1-{4-[6-chlor-2-ethyl-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-2-propanolu (ze stupně 4 příkladu 252). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,12 (1H, s), 7,46 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,29 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,21 (1H, s), 3,84-3,77 (1H, m), 2,92-2,89 (2H, m), 2,79 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,39-1,33 (6H, m).

Stupeň 2. (1S)-2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H--benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-methylethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z 1-[4-[(2S)-2-azidopropyl)fenyl]--6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,12 (1H, s), 7,44 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,21 (1H, s), 3,49-3,26 (1H, m), 2,86-2,65 (2H, m), 2,79 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,5 Hz, 1,20 (3H, d, J=6,2 Hz).

Stupeň 3. N-{[((1S)-2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)--1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-1methylethyl)amino]karbonyl}-4--methylbenzensulfonamid

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z (1S)-2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-methylethylaminu (ze stupně 2). Teplota tání: 141,0 až 143,0°C. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,12 (1H, s), 7,73 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,41 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,25 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,17 (1H, s), 6,58 (1H, d, J=7,7 Hz), 4,22-4,14 (1H, m), 2,82-2,30 (2H, m), 2,78 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,39 (3H, s), 1,35 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,24 (3H, d, J=6,6 Hz). MS (ESI) m/z: 579 (MH^+), 691 ($[M+CF_3COOH-H]^-$). $[\alpha]^{24}_D$ -5,08°C (c = 0,394, methanol). Enantiomerní nadbytek: 99 %.

P ř í k l a d 2 5 5

N-{[((1R)-2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-methylethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamid

Stupeň 1. 1-[4-[(2R)-2-Azidopropyl)fenyl]-6-chlor-2-ethyl-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 253 z (2S)-1-{4-[6-chlor-2-ethyl-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-2-propanolu (ze stupně 4 příkladu 250). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,12 (1H, s), 7,46 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,29 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,21 (1H, s), 3,84-3,77 (1H, m), 2,92-2,89 (2H, m), 2,79 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,39-1,33 (6H, m).

Stupeň 2. (1R)-2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H--benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-methylethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z 1-[4-[(2R)-2-azidopropyl)fenyl]--6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,12 (1H, s), 7,44 (2H, d, J=8,3

Hz), 7,28 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,21 (1H, s), 3,49-3,26 (1H, m), 2,86-2,65 (2H, m), 2,79 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,20 (3H, d, J=6,2 Hz).

Stupeň 3. N-{[((1R)-2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)--1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-methylethyl)amino]karbonyl}-4--methylbenzensulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z (1R)-2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-methylethylaminu (ze stupně 2). Teplota tání: 138,0 až 141,0°C. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,12 (1H, s), 7,73 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,41 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,25 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,17 (1H, s), 6,58 (1H, d, J=7,7 Hz), 4,22-4,14 (1H, m), 2,82-2,30 (2H, m), 2,78 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,39 (3H, s), 1,35 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,24 (3H, d, J=6,6 Hz). MS (ESI) m/z: 579 (MH^+), 691 ($[M^+CF_3COOH-H]^-$). $[\alpha]^{24}_D$ +3,43°C (c = 0,408, methanol). Enantiomerní nadbytek: 99 %.

P ř í k l a d 2 5 6

2-{4-[6-Chlor-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluormethyl)-1H--benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-{4-[6-chlor-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanol

Směs 2-(4-{[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]-amino}fenyl)ethanolu (ze stupně 2 příkladu 104, 2,28 g, 5,85 mmol) a 1H-pyrazol-3-karbaldehydu (562 mg, 2,85 mmol) v ethanolu (35 ml) se 1 hodinu míchá při teplotě zpětného toku a poté zkoncentruje. Zbytek se rozpustí v benzenu (40 ml). Ke vzniklému roztoku se při teplotě místnosti přidá octan olovičitý (2,85 g, 6,44 mmol). Výsledná směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti a přidá se k ní nasycený vodný hydrogenuhličitan sodný (50 ml) a ethylacetát. Organická vrstva se oddělí

a promyje vodným chloridem sodným, vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Po přečištění mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi dichlormethanu a methanolu (20:1 až 10:1) a poté dichlormethanu a 2-propanolu (5:1) se získá 979 mg (41 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle hnědé pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ : 8,12 (1H, br.s), 7,74 (1H, s), 7,59 (1H, br.s), 7,47 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,34-7,30 (3H, m), 6,36 (1H, br.s), 3,87 (2H, br.t, J=6,8 Hz), 2,95 (2H, t, J=6,8 Hz). MS (ESI) m/z: 407 (MH^+), 405 ($[M-H]^-$).

Stupeň 2. 2-{4-[6-Chlor-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)-sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-{4-[6-chlor-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,18 (1H, s), 7,91 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,54-7,53 (1H, m), 7,34-7,23 (8H, m), 6,31 (1H, br.s), 4,40 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,42 (3H, s). MS (ESI) m/z: 604 (MH^+), 602 ($[M-H]^-$).

Příklad 257

Mono-p-toluensulfonát 2-{4-[6-chlor-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluormethyl)-1H-benz-imidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 231 z 2-{4-[6-chlor-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)-sulfonylkarbamátu (ze stupně 2 příkladu 256). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 8,24 (1H, s), 7,77-7,74 (2H, m), 7,48-7,38 (10H, m), 7,26 (1H, s), 7,11 (2H, d, J=7,9 Hz), 6,44 (1H, br.s), 4,30-4,20 (2H, m), 2,98-2,93 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,27 (3H, s). MS (ESI) m/z: 604 (MH^+), 602 ($[M-H]^-$).

Příklad 258

Monohydrochlorid (1S)-2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]-1-methylethyl-(4-methylfenyl)-sulfonylkarbamátu

Stupeň 1. (2S)-{4-[(4,6-Dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]-fenyl}-2-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 162 z 2-chlor-4,6-dimethyl-3-nitropyridinu (ze stupně 2 příkladu 1) a (2S)-1-(4-aminofenyl)-2--propanolu (ze stupně 2 příkladu 248). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,58 (1H, br.s), 7,59 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,19 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,53 (1H, s), 4,05-3,98 (1H, m), 2,82-2,63 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,43 (3H, s), 1,26 (3H, d, J=6,3 Hz).

Stupeň 2. (2S)-1-{4-[(3-Amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]-fenyl}-2-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z (2S)-1-{4-[(4,6-dimethyl-3--nitro-2-pyridinyl)amino]fenyl}-2-propanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,13-7,07 (4H, m), 6,60 (1H, s), 6,21 (1H, br.s), 4,02-3,91 (1H, m), 3,26 (2H, br.s), 2,77-2,57 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,20 (3H, s), 1,24 (3H, d, J=6,1 Hz).

Stupeň 3. (1S)-2-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]-1-methylethylpropanoát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z (2S)-1-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl--2-pyridinyl)amino]fenyl}-2-propanolu (ze stupně 2). MS (EI) m/z: 365 (M^+).

Stupeň 4. (2S)-1-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]-2-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z (1S)-2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl--3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]-1-methylethylpropanoátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,42 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,91 (1H, s), 4,18-4,05 (1H, m), 2,92-2,75 (4H, m), 2,66 (3H, s), 2,52 (3H, s), 1,34-1,25 (6H, m).

Stupeň 5. (1S)-2-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]-1-methylethyl-(4-methylfenyl)sulfonyl-karbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z (2S)-1-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]-2-propanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,92 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,30-7,26 (4H, m), 5,14-5,02 (1H, m), 2,99-2,77 (4H, m), 2,66 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,42 (3H, s), 1,29-1,23 (6H, m). MS (ESI) m/z: 507 (MH^+), 505 ($[M-H]^-$).

Stupeň 6. Monohydrochlorid 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]-1-methylethyl-(4-methyl-fenyl)sulfonylkarbamátu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 240 z (1S)-2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]-1-methylethyl-(4-methyl-fenyl)sulfonylkarbamátu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 11,92 (1H, br.s), 7,76 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,49-7,39 (6H, m), 7,26 (1H, br.s), 4,98-4,88 (1H, m), 2,94-2,83 (4H, m), 2,63 (3H, s), 2,46 (3H, s), 2,34 (3H, s), 1,23 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,12 (3H, d, J=6,1 Hz). MS (ESI) m/z: 507 [$(MH)^+$], 505 [$(M-H)^-$]. $[\alpha]^{24}_D$ = -12,491°C (c = 1,014, methanol)

Příklad 259

2-[4-(6-Acetyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]-1-methylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 1-[6-({4-[2-Hydroxypropyl]fenyl}amino)-5-nitro-3-pyridinyl]ethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 162 z 1-(6-chlor-5-nitro-3-pyridinyl)ethanonu (Paul, B. et al. J. Med. Chem., 1990, 33, 2231-2239) a 1-(4-aminofenyl)-2-propanolu (ze stupně 1 příkladu 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 10,37 (1H, br.s), 9,06-9,03 (2H, m), 7,60 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,3 Hz), 4,10-4,00 (1H, m), 2,86-2,69 (2H, m), 2,60 (3H, s), 1,53 (1H, d, J=4,0 Hz), 1,28 (3H, d, J=6,2 Hz). MS (EI) m/z: 315 (M^+).

Stupeň 2. 1-[5-Amino-6-({4-[(2-hydroxypropyl]fenyl}amino)-3-pyridinyl]ethanon

K roztoku 1-[6-({4-[2-hydroxypropyl]fenyl}amino)-5-nitro-3-pyridinyl]ethanonu (ze stupně 1, 1,54 g, 4,88 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) a ethanolu (30 ml) se přidá 10% palladium na uhlíku (150 mg). Vzniklá směs se 19 hodin míchá pod atmosférou vodíku, poté přefiltruje přes vrstvu Celitu a filtrát se zkoncentruje. Získá se 1,74 g (100 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě zeleného sirupu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,46 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,56 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,50 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,20 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,85 (1H, br.s), 3,76-3,67 (1H, m), 3,38 (2H, br.s), 2,81-2,62 (2H, m), 2,53 (3H, s), 1,26 (3H, d, J=6,1 Hz).

Stupeň 3. 2-[4-(6-Acetyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]-1-methylethylpropanoát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 1-[5-amino-6-({4-[(2-hydroxy-

propyl]fenyl}amino)-3-pyridinyl]ethanonu (ze stupně 2). MS (EI) m/z: 379 (M^+).

Stupeň 4. 1-(2-Ethyl-3-{4-[2-hydroxypropyl]fenyl}-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-6-yl)ethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(6-acetyl-2-ethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]-1-methylethylpropanoátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,93 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,59 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,48 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,36 (2H, d, J=8,3 Hz), 4,18-4,08 (1H, m), 2,94-2,80 (2H, m), 2,68 (3H, s), 1,39 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,33 (3H, d, J=6,2 Hz).

Stupeň 5. 2-[4-(6-Acetyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3--yl)fenyl]-1-methylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 1-(2-ethyl-3-{4-[2-hydroxypropyl]fenyl}-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)ethanonu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,93 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,60 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,92 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,38-7,29 (6H, m), 5,12-5,03 (1H, m), 3,03-2,82 (4H, m), 2,69 (3H, s), 2,43 (3H, s), 1,28-1,24 (6H, m). MS (ESI) m/z: 521 [$(MH)^+$], 519 [$(M-H)^-$].

Příklad 260

(1S)-2-[4-(6-Acetyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-fenyl]-1-methylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 1-[6-({4-[(2S)-2-Hydroxypropyl]fenyl}amino)-5-nitro--3-pyridinyl]ethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 162 z 1-(6-chlor-5-nitro-3-pyridinyl)ethanonu (Paul, B. et al. J. Med. Chem., 1990, 33, 2231-2239) a (2S)-1-(4-aminofenyl)-2-propanolu (ze stupně 2 příkla-

19.02.04

du 248). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 10,37 (1H, br.s), 9,06-9,03 (2H, m), 7,60 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,3 Hz), 4,10-4,00 (1H, m), 2,86-2,69 (2H, m), 2,60 (3H, s), 1,53 (1H, d, J=4,0 Hz), 1,28 (3H, d, J=6,2 Hz).

Stupeň 2. 1-[5-Amino-6-({4-[(2S)-2-hydroxypropyl]fenyl}amino)--3-pyridinyl]ethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 259 z 1-[6-({4-[(2S)-2-hydroxypropyl]fenyl}amino)-5-nitro-3-pyridinyl]ethanonu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,46 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,56 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,50 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,20 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,85 (1H, br.s), 3,76-3,67 (1H, m), 3,38 (2H, br.s), 2,81-2,62 (2H, m), 2,53 (3H, s), 1,26 (3H, d, J=6,1 Hz).

Stupeň 3. (1S)-2-[4-(6-Acetyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]-1-methylethylpropanoát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 1-[5-amino-6-({4-[(2S)-2-hydroxypropyl]fenyl}amino)-3-pyridinyl]ethanonu (ze stupně 2). MS (EI) m/z: 379 (M^+).

Stupeň 4. 1-(2-Ethyl-3-{4-[(2S)-2-hydroxyproryl]fenyl}-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)ethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z (1S)-2-[4-(6-acetyl-2-ethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]-1-methylethylpropanoátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,93 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,59 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,48 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,36 (2H, d, J=8,3 Hz), 4,18-4,08 (1H, m), 2,94-2,80 (2H, m), 2,68 (3H, s) 1,39 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,33 (3H, d, J=6,2 Hz).

Stupeň 5. (1S)-2-[4-(6-Acetyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)fenyl]-1-methylethyl-(4-methylfenyl)sulfonyl-karbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 1-(2-ethyl-3-{4-[(2S)-2-hydroxypropyl]-fenyl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)ethanonu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,93 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,60 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,92 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,38-7,29 (6H, m), 5,12-5,03 (1H, m), 3,03-2,82 (4H, m), 2,69 (3H, s), 2,43 (3H, s), 1,24-1,24 (6H, m). MS (ESI) m/z: 521 [$(MH)^+$], 519 [$(M-H)^-$].

Příklad 261

Mono-p-toluensulfonát (1S)-2-[4-(6-acetyl-2-ethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]-1-methylethyl-(4-methylfenyl)-sulfonylkarbamátu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 231 z (1S)-2-[4-(6-acetyl-2-ethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]-1-methylethyl-(4-methylfenyl)-sulfonylkarbamátu (ze stupně 5 příkladu 260). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 11,93 (1H, br.s), 8,90 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,63 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,76 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,38-7,29 (8H, m), 7,11 (2H, d, J=8,4 Hz), 4,96-4,87 (1H, m), 2,90-2,79 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,27 (3H, s), 1,26 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,12 (3H, d, J=6,2 Hz). MS (ESI) m/z: 521 [$(MH)^+$], 519 [$(M-H)^-$]. $[\alpha]^{24}_D$ = -8,17° (c = 1,020, methanol)

Příklad 262

Mono-p-toluensulfonát 2-{4-[6-chlor-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)-sulfonylkarbamátu

Stupeň 1. 2-{4-[6-Chlor-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanol

Směs 2-(4-{[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]-amino}fenyl)ethanolu (1,83 g, 5,54 mmol), 2-pyridinkarboxaldehydu (0,53 ml, 5,54 mmol) a ethanolu (40 ml) se 1 hodinu zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí na teplotu místnosti a odstraní se z ní rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v benzenu (50 ml) a vzniklý roztok se 1 hodinu při teplotě místnostní nechá reagovat s octanem olovičitým (3,38 g, 6,10 mmol). Výsledná směs se zředí ethylacetátem a roztok se promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a vodným chloridem sodným. Organická frakce se vysuší síranem hořečnatým a přefiltruje. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 5:2 jako elučního činidla. Získá se 1,20 g (52 %) sloučeniny uvedené v nadpisu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,42-8,39 (1H, m), 8,23 (1H, s), 8,10-8,07 (1H, m), 7,79-7,75 (1H, m), 7,40-7,23 (6H, m), 3,97 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,99 (2H, t, J=6,6 Hz) MS (ESI) m/z: 418 ($[M^+H]^+$), 476 ($[M+CF_3CO_2]^-$)

Stupeň 2. 2-{4-[6-Chlor-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 za použití 2-{4-[6-chlor-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanolu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,39-8,37 (1H, m), 8,23 (1H, s), 8,10-8,06 (1H, m), 7,92-7,87 (2H, m), 7,81-7,76 (1H, m), 7,33-7,18 (8H, m), 4,35 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,98 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,41 (3H, s) MS (ESI) m/z: 615 ($[M+H]^+$), 613 ($[M-H]^-$)

Příklad 263

Mono-p-toluensulfonát 2-{4-[6-chlor-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)-sulfonylkarbamátu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 231 z 2-{4-[6-chlor-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)-sulfonylkarbamátu. MS (ESI) m/z: 615 ($[M+H]^+$)

Příklad 264

Mono-p-toluensulfonát N-{[(2-{4-[6-chlor-2-(2-pyridinyl)-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]-karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu

Stupeň 1. 6-Chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-(2-pyridinyl)-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-{4-[6-chlor-2-(2-pyridinyl)-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanolu (ze stupně 1 příkladu 262). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,41-8,39 (1H, m), 8,24 (1H, s), 8,11 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,82-7,76 (1H, m), 7,38 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,35 (1H, s), 7,30-7,25 (3H, m), 3,31 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,19 (2H, t, J=7,2 Hz).

Stupeň 2. 1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl-6-chlor-2-(2-pyridinyl)-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 6-chlor-1-[4-(2-chlorethyl)-fenyl]-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,40-8,39 (1H, m), 8,24 (1H, s), 8,10 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,81-7,75 (1H, m), 7,39 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,34 (1H, s), 7,29-7,25 (3H, m), 3,61 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,8 Hz).

Stupeň 3. 2-{4-[6-Chlor-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H--benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z 1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-6--chlor-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazolu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,37-8,36 (1H, m), 8,19 (1H, s), 8,03-8,00 (1H, m), 7,78-7,71 (1H, m), 7,32-7,18 (6H, m), 3,02 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,82 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,17 (2H, br.s).

Stupeň 4. N-{[(2-{4-[6-Chlor-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4--methylbenzensulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-{4-[6-chlor-2-(2-pyridinyl)-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylaminu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,42-8,39 (1H, m), 8,24 (1H, s), 8,10 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,81-7,75 (1H, m), 7,69 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,33-7,24 (8H, m), 6,72-6,69 (1H, m), 3,63-3,56 (2H, m), 2,93 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,38 (3H, s). MS (ESI) m/z: 614 [$(M+H)^+$], 612 [$(M-H)^-$].

Stupeň 5. Mono-p-toluensulfonát N-{[(2-{4-[6-chlor-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)-amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 231 z N-{[(2-{4-[6-chlor-2-(2-pyridinyl)-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]-karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 10,63 (1H, br.s), 8,41-8,39 (1H, m), 8,35 (1H, s), 8,08-7,95 (2H, m), 7,75 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,49 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,44-7,27 (8H, m), 7,10 (2H, d, J=7,7 Hz), 6,61-6,57 (1H, m), 3,30-3,23 (2H, m), 2,74 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,31 (3H, s) 2,27 (3H, s). MS (ESI) m/z: 614 [$(M+H)^+$], 612 [$(M-H)^-$].

Příklad 265

19.02.04

Mono-p-toluensulfonát N-{[(2-{4-[6-chlor-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu

Stupeň 1. 6-Chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-{4-[6-chlor-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanolu (ze stupně 1, příklad 255). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 13,29 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,83-7,81 (1H, m), 7,52-7,43 (4H, m), 7,23 (1H, s), 6,67-6,65 (1H, m), 3,95 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,16 (2H, t, J=7,0 Hz).

Stupeň 2. 1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl-6-chlor-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 6-chlor-1-[4-(2-chlorethyl)-fenyl]-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluormethyl)1H-benzimidazolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 13,27 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,52-7,43 (4H, m), 7,21 (1H, s), 6,65 (1H, s), 3,67 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,0 Hz).

Stupeň 3. 2-{4-[6-Chlor-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z 1-[4-(2-azidoethyl)fenyl-6-chlor-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazolu (ze stupně 2). MS (EI) m/z: 405 (M^+).

Stupeň 4. N-{[(2-{4-[6-Chlor-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-{4-[6-chlor-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylaminu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,17 (1H, s), 7,69 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,57 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,30-7,18 (8H, m), 6,82-6,77 (1H, m), 6,60 (1H, d, J=2,2 Hz), 3,64-3,58 (2H, m), 2,91 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,39 (3H, s).

5. Mono-p-toluensulfonát N-{[(2-{4-[6-chlor-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(tri-fluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 231 z N-{[(2-{4-[6-chlor-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]-karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR (DMSO-d6) δ : 10,64 (1H, br.s), 8,24 (1H, s), 8,35 (1H, s), 7,78-7,75 (3H, m), 7,49-7,80 (8H, m), 7,11 (2H, d, J=7,9 Hz), 6,60-6,57 (1H, m), 6,38-6,37 (1H, m), 3,33-3,26 (2H, m), 2,78 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,32 (3H, s), 2,28 (3H, s). MS (ESI) m/z: 603 [$(M+H)^+$], 601 [$(M-H)^-$].

P ř í k l a d 2 6 6

3-(3-Chlor-4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)-amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin

Stupeň 1. Diethyl-2-(2-chlor-4-nitrofenyl)malonát

Diethylmalonát (5,2 ml, 34,2 mmol) se přidá k suspenzi hydridu sodného (1,4 g, 34,2 mmol) v 80 ml 1,4-dioxanu. Poté se postupně přidá bromid měďný (4,9 g, 34,2 mmol) a 3-chlor-4-fluornitrobenzen (5,0 g, 28,5 mmol). Výsledná směs se 0,5 hodiny míchá při teplotě místnosti a 12 hodin při teplotě zpětného toku a poté nalije do vody. Vyloučená sraženina se

odstraní filtrací přes vrstvu celitu a filtrát se extrahuje ethylacetátem (2 x 50 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje na zelený olej. Po přečištění chromatografií na sloupci oxidu křemičitého za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 10:1 se získá 7,6 g (85 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě žlutého oleje. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,30 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,16 (1H, dd, J=2,2, 8,6 Hz), 7,74 (1H, d, J=8,6 Hz), 5,27 (1H, s), 4,28 (2H, q, J=7,2 Hz), 4,27 (2H, q, J=7,2 Hz), 1,29 (6H, t, J=7,2 Hz).

Stupeň 2. 2-(2-Chlor-4-nitrofenyl)octová kyselina

K roztoku diethyl-2-(2-chlor-4-nitrofenyl)malonátu (ze stupně 1, 7,6 g, 24,2 mmol) v methanolu (18 ml) se přidá 6M hydroxid sodný (12 ml). Výsledná směs se 1 hodinu míchá při 50°C a poté rozloží přídavkem nasyceného vodného roztoku kyseliny citronové (16 ml) a vody. Organická vrstva se extrahuje ethylacetátem (2 x 50 ml), promyje vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se 4,52 g (87 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle žluté pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 12,6 (1H, br.s), 8,30 (1H, d, J=2,6 Hz), 8,18 (1H, dd, J=2,4, 8,4 Hz), 7,73 (1H, d, J=8,6 Hz), 3,90 (2H, s).

Stupeň 3. Methyl-2-(2-chlor-4-nitrofenyl)acetát

K roztoku 2-(2-chlor-4-nitrofenyl)octové kyseliny (ze stupně 2, 4,5 g, 21 mmol) ve směsi dimethylacetalu a methanolu (4:1) se přidá trimethylsilylchlorid (0,3 ml). Výsledná směs se 7 hodin míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (10:1) jako elučního činidla. Získá se 3,6 g (74 %) sloučeniny uvedené v nadpisu žlutého oleje. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ :

8,28 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,11 (1H, dd, J=2,3, 8,6 Hz), 7,50 (1H, d, J=8,6 Hz), 3,88 (2H, s), 3,74 (3H, s).

Stupeň 4. Methyl-2-(4-amino-2-chlorfenyl)acetát

K roztoku methyl-2-(2-chlor-4-nitrofenyl)acetátu (ze stupně 3, 3,6 g, 15,6 mmol) ve směsi ethanolu a vody (4:1) se přidá železo (4,4 g, 78,0 mmol) a chlorid amonný (409 mg, 7,8 mmol). Výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě zpětného toku. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se zředí dichlormethanem. Dichlormethanová směs se promyje vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se 2,59 g (83 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě oranžového oleje.

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z methyl methyl 2-(2-chlor-4-nitrofenyl)acetátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,04 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,72 (1H, d, J=2,3 Hz), 6,54 (1H, dd, J=2,5, 8,2 Hz), 3,70 (3H, s), 3,66 (2H, s).

Stupeň 5. Methyl-{2-chlor-4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]fenyl}acetát

Ke směsi methyl-2-(4-amino-2-chlorfenyl)acetátu (ze stupně 4, 2,6 g, 13,0 mmol) a 4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinu (ze stupně 2 příkladu 1, 2,4 g, 13,0 mmol) v dimethylsulfoxidu se přidá diisopropylethylamin. Vzniklá směs se 9 hodin míchá při 50°C, smísí s vodou a vodná směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 30 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje na hnědý olej. Tento zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (10:1) jako elučního činidla. Získá se 1,4 g (29 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě žluté pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,55 (1H, br.s), 7,90 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,43 (1H, dd, J=2,2,

19.02.04

8,3 Hz), 7,24 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,59 (1H, s), 3,76 (2H, s), 3,72 (3H, s), 2,56 (3H, s), 2,46 (3H,s). MS (EI) m/z: 349 (M^+).

Stupeň 6. Methyl-2-chlor-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]fenyl}acetát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z methyl {2-chlor-4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]fenyl}acetátu (ze stupně 5) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,26 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,20 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,00 (1H, dd, J=2,2, 8,3 Hz), 6,64 (1H, s), 6,37 (1H, br.s), 3,70 (3H, s), 3,27 (1H, br.s), 2,68 (3H, s), 2,20 (3H, s).

Stupeň 7. Methyl-2-[2-chlor-4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenylethylacetát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z methyl-2-chlor-{4-[(3-amino-4,6--dimethyl-2-pyridinyl)amino]fenyl}acetátu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,50 (1H, d, 8,3 Hz), 7,47 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,31 (1H, dd, J=2,2, 8,3 Hz), 6,92 (1H, s), 3,87 (2H, s), 3,77 (3H, s), 2,85 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,65 (3H, s) 2,53 (3H, s), 1,31 (3H, t, J=7,5 Hz). MS (EI) m/z: 357 (M^+).

Stupeň 8. 2-[2-Chlor-4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenylethanol

K roztoku methyl-2-[2-chlor-4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenylethylacetátu (ze stupně 7, 1,13 g, 3,15 mmol) se opatrně přidá lithiumaluminiumhydrid. Výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a poté rozloží vodou. Vodná směs se zředí ethylacetátem (50 ml) a přidá se k ní nasycený vodný roztok vinanu sodno-draselného (50 ml). Vzniklá směs se 2,5 hodiny míchá. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (2 x 20 ml).

Spojené organické vrstvy se promyjí vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Získá se 1,0 g sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,41-7,53 (2H, m), 7,25-7,29 (1H, m), 6,92 (1H, s), 3,96 (2H, m), 3,11 (3H, t, J=7,4 Hz), 2,82 (2H, m), 2,65 (3H, s), 2,53 (3H, s), 1,30 (3H, t, J=7,4 Hz). MS (EI) m/z: 329 (M^+).

Stupeň 9. 3-[3-Chlor-4-(2-chlorethyl)fenyl-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z methyl 2-[2-chlor-4-(2-ethyl-5,7--dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenylethanolu (ze stupně 8). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,45-7,52 (2H, m), 7,23-7,31 (1H, m), 6,92 (1H, s), 3,82 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,29 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,83 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,65 (3H, s), 2,53 (3H, s), 1,30 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 10. 3-[4-(2-Azidoethyl)-3-chlorfenyl-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 3-[3-chlor-4-(2-chlorethyl)fenyl--2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (ze stupně 9) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,45-7,48 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J=2,1, 7,9 Hz), 6,92 (1H, s), 3,62 (1H, t, J=7,1 Hz), 3,12 (1H, t, J=7,3 Hz), 2,83 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,65 (3H, s), 2,53 (3H, s), 1,30 (3H, t, J=7,4 Hz).

Stupeň 11. 2-[2-Chlor-4-(-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethanamin

K roztoku methyl-3-[4-(2-azidoethyl)-3-chlorfenyl-2--ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (ze stupně 10, 430 mg, 1,2 mmol) ve směsi ethanolu a vody (4:1) se přidá

železo (335 mg, 6,0 mmol) a chlorid amonný (409 mg, 7,8 mmol). Vzniklá směs se 1 hodinu míchá při teplotě zpětného toku a poté se z ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek se zředí dichlormethanem. Dichlormethanová směs se promyje vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se 390 mg sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě oranžového oleje. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,44 (2H, d, J=7,4 Hz), 7,25 (1H, m), 6,92 (1H, s), 2,92-3,15 (6H, m),2,83 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,65 (3H, s), 2,53 (3H, s), 1,30 (3H, t, J=7,4 Hz).

Stupeň 12. 2-[2-Chlor-4-(-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethanamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[2-chlor-4-(-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethanaminu (ze stupně 11). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,83 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,28-7,36 (4H, m), 7,14 (1H, d, J=7,7 Hz),6,92 (1H, s), 6,28 (1H, br.s), 3,58 (2H, dt, J=6,3 Hz), 3,02 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,74 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,66 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,25 (3H, t, J=7,6 Hz). MS (ESI) m/z: 526 (M^+).

P ř í k l a d 2 6 7

3-(2-Chlor-4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)-amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin

Stupeň 1. 2-{3-Chlor-4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)-amino]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinu (0,66 g, 3,8 mmol, ze stupně 2 příkladu 1) a 4-amino-2-chlorfenylethanolu (0,72 g, 3,8 mmol, Eur. J. Med. Chem., 1996, 31, 133.). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,85 (1H, s), 8,37 (1H, d, J=8,4 Hz),

7,31 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,14 (1H, dd, J=2,0, 8,3 Hz), 6,60 (1H, s), 3,87 (2H, dt, J=6,2, 6,4 Hz), 2,84 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,56 (3H, s), 2,46 (3H, s), 1,40 (1H, t, J=6,2 Hz). MS (EI) m/z: 321 (M^+).

Stupeň 2. Methyl-3-chlor-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-{3-chlor-4-[(4,6-dimethyl-3--nitro-2-pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,26 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,20 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,00 (1H, dd, J=2,2, 8,3 Hz), 6,64 (1H, s), 6,37 (1H, br.s), 3,70 (3H, s), 3,27 (1H, br.s), 2,68 (3H, s), 2,20 (3H, s).

Stupeň 3. 2-[2-Chlor-4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenylethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 3-chlor-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]fenyl}ethylpropionátu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,50 (1H, d, 8,3 Hz), 7,47 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,31 (1H, dd, J=2,2, 8,3 Hz), 6,92 (1H, s), 3,87 (2H, s), 3,77 (3H, s), 2,85 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,65 (3H, s), 2,53 (3H, s), 1,31 (3H, t, J=7,5 Hz). MS (EI) m/z: 357 (M^+).

Stupeň 4. 2-[3-Chlor-4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenylethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z methyl-2-[2-chlor-4-(2-ethyl-5,7--dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3yl)fenylethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,51 (1H, s), 7,34 (2H, s), 6,91 (1H, s), 3,96 (2H, dd, J=6,2, 12,0 Hz), 2,96 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,70 (2H, m), 2,66 (3H, s), 2,51 (3H, s), 1,67 (1H,

19.02.04

br.t, J=6,2 Hz), 1,28 (3H, t, J=7,4 Hz). MS (ESI) m/z: 329 (M^+).

Stupeň 5. 3-[2-Chlor-4-(2-chlorethyl)fenyl-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[3-chlor-4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenylethanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,49 (1H, d, J=1,3 Hz), 7,34-7,49 (2H, m), 6,91 (1H, s), 3,80 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,17 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,60-2,85 (2H, m), 2,66 (3H, s), 2,51 (3H, s), 1,28 (3H, t, J=7,5 Hz). MS (EI) m/z: 347 [$(M-H)^-$].

Stupeň 6. 3-[4-(2-Azidoethyl)-3-chlorfenyl-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 3-[2-chlor-4-(2-chlorethyl)fenyl--2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,49 (1H, m, J=1,8 Hz), 7,31-7,38 (2H, m), 6,91 (1H, s), 3,62 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,98 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,60-2,80 (2H, m), 2,66 (3H, s), 2,51 (3H, s), 1,27 (3H, t, J=7,5 Hz). MS (EI) m/z: 354 (M^+).

Stupeň 7. 2-[3-Chlor-4-(-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethanamin

K míchanému roztoku 3-[4-(2-azidoethyl)-3-chlorfenyl-2--ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (ze stupně 6, 149 mg, 0,4 mmol) v tetrahydrofuranu (4 ml) se při teplotě místnosti přidá trifenylfosfin (116 mg, 0,4 mmol. Po dokončení přídavku se reakční směs míchá 2,5 hodiny při stejné teplotě a 3,5 hodiny při teplotě zpětného toku, načež se k ní při teplotě místnosti přidá voda (1,0 ml). Z vodné směsi se odstraní se z ní rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu (100

ml). Dichlormethanový roztok se promyje vodným chloridem sodným. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje na žlutý olej. MS (EI) m/z: 328 (M^+).

Stupeň 8. 2-[3-Chlor-4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethanamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[3-chlor-4-(-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethanaminu (ze stupně 7). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,88 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,19-7,34 (5H, m), 6,92 (1H, s), 6,94 (1H, s), 6,13 (1H, br.s), 3,54 (2H, m), 2,78 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,67 (3H, s), 2,63 (3H, m), 2,42 (3H, s), 2,40 (3H, s), 1,25 (3H, t, J=7,5 Hz). MS (EI) m/z: 526 (M^+).

P ř í k l a d 2 6 8

2-Ethyl-3-(3-methoxy-4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin

Stupeň 1. Diethyl-2-(2-methoxy-4-nitrofenyl)malonát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 266 z 4-brom-3-methoxynitrobenzenu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,78 (1H, dd, J=2,2, 8,4 Hz), 7,75 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,54 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,15 (1H, s), 4,25 (2H, q, J=7,2 Hz), 4,25 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,94 (3H, s), 1,28 (6H, t, J=7,2 Hz).

Stupeň 2. 2-(2-Methoxy-4-nitrofenyl)octová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 266 z diethyl-2-(2-methoxy-4-nitrofenyl)malonátu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 12,4 (1H,

19.02.04

br.s), 7,82 (1H, dd, J=2,2, 8,4 Hz), 7,75 (1H, dd, J=2,2 Hz), 7,50 (1H, d, J=8,4 Hz), 3,90 (3H, s), 3,66 (2H, s).

Stupeň 3. Methyl-2-(2-methoxy-4-nitrofenyl)acetát

K roztoku 2-(2-methoxy-4-nitrofenyl)octové kyseliny (ze stupně 2, 1,2 g, 5,5 mmol) ve směsi methanolu a dichlormethanu (11 ml, 1:1) se přidá trimethylsilyldiazomethan (2 M, 5,6 ml, 11,8 mmol). Výsledná směs se 10 minut míchá při teplotě místnosti a poté rozloží nasyceným vodným roztokem kyseliny citronové. Vzniklá směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 20 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se 1,2 g sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě oranžové pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,83 (1H, dd, J=2,2, 8,3 Hz), 7,73 (1H, dd, J=2,2 Hz), 7,34 (1H, d, J=8,1 Hz), 3,93 (3H, s), 3,71 (2H, s), 3,71 (3H, s).

Stupeň 4. Methyl-2-(4-amino-2-methoxyfenyl)acetát

K roztoku methyl-2-(2-methoxy-4-nitrofenyl)acetátu (ze stupně 3, 1,2 g, 5,5 mmol) v methanolu (10 ml) se přidá 10% palladium na uhlíku (130 mg, 0,12 mmol). Reakční směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti pod atmosférou vodíku. Katalyzátor se odstraní filtrací přes vrstvu Celitu a důkladně promyje ethanolem a ethylacetátem. Filtrát se zkoncentruje. Získá se 1,1 g sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě růžového oleje. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 6,94 (1H, d, J=7,7 Hz), 6,26 (1H, d, J=2,0 Hz), 6,23 (1H, s), 3,70 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,52 (2H, s).

Stupeň 5. Methyl-{4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]--2-methoxyfenyl}acetát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z methyl 2-(4-amino-2-methoxy-

fenyl)acetátu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,60 (1H, s), 7,47 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,06-7,15 (2H, m), 6,55 (1H, s), 3,84 (3H, s), 3,69 (3H, s), 3,62 (2H, s), 2,56 (3H, s), 2,44 (3H, s). MS (EI) m/z: 345 (M^+).

Stupeň 6. Methyl-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]--2-methoxyfenyl}acetát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z methyl-{4-[(4,6-dimethyl-3--nitro-2-pyridinyl)amino]-2-methoxyfenyl}acetátu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,03 (1H, d, J=5,1 Hz), 7,02 (1H, s), 6,60 (1H, s), 6,57 (1H, dd, J=2,2, 8,3 Hz), 3,79 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,56 (2H, s), 3,25-3,35(br.s, 2H), 2,38 (3H, s), 2,20 (3H, s). MS (EI) m/z: 315 (M^+).

Stupeň 7. Methyl-2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-methoxyfenylethylacetát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z methyl-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl--2-pyridinyl)amino]-2-methoxyfenyl}acetátu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,36 (1H, d, J=7,9 Hz), 6,89-6,99 (3H, m), 3,84 (2H, s), 3,74 (3H, s), 3,71 (2H, s), 2,85 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,66 (3H, s), 2,53 (3H, s), 1,30 (3H, t, J=7,5 Hz). MS (EI) m/z: 353 (M^+).

Stupeň 8. 2-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin--3-yl)-2-methoxyfenylethanu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 266 z methyl-2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-methoxyfenylethyl-acetátu (ze stupně 7). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,33 (1H, d, J=7,7 Hz), 6,87-6,95 (3H, m), 3,90 (2H, dt, J=6,0, 6,2 Hz) 3,84 (3H, s), 2,98 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,84 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,66 (3H,

s), 2,53 (3H, s), 1,76 (1H, br.t), 1,30 (3H, t, J=7,5 Hz). MS (EI) m/z: 324 [(M-H)$^-$].

Stupeň 9. 3-[4-(2-Chlorethyl)-3-methoxyfenyl-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-methoxyfenylethanolu (ze stupně 8). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,33 (1H, d, J=7,7 Hz), 6,87-6,94 (3H, m), 3,84 (3H, s), 3,77 (3H, t, J=7,6 Hz), 3,16 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,84 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,66 (3H, s), 2,53 (3H, s), 1,30 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 10. 3-[4-(2-Azidoethyl)-3-methoxyfenyl-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 3-[4-(2-chlorethyl)-3-methoxyfenyl-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (ze stupně 9). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,45-7,48 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J=2,1, 7,9 Hz), 6,92 (1H, s), 3,62 (1H, t, J=7,1 Hz), 3,12 (1H, t, J=7,3 Hz), 2,83 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,65 (3H, s), 2,53 (3H, s), 1,30 (3H, t, J=7,4 Hz).

Stupeň 11. 2-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl-2-methoxy)fenyl]ethanamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 3-[4-(2-azidoethyl)-3-methoxyfenyl-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (ze stupně 10). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,30 (1H, d, J=7,7 Hz), 6,92 (1H, dd, J=2,0, 7,9 Hz), 6,91 (1H, br.s), 6,86 (1H, d, J=2,0 Hz), 3,83 (3H, s), 2,65 (3H, s), 2,99 (2H, br.t, J=4,5 Hz), 2,85 (2H, q, J=8,3 Hz), 2,84 (2H, q, J=7,7 Hz), 2,66 (3H, s), 2,53 (3H, s), 1,29 (3H, t, J=7,7 Hz).

19.02.04

Stupeň 12. 2-Ethyl-(3-methoxy-4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-2-methoxy)fenyl]ethanaminu (ze stupně 11). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,86 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,30 (4H, m), 7,14 (1H, d, J=8,1Hz), 7,01 (1H, d, J=7,9 Hz), 6,92 (1H, s), 6,79 (1H, d, J=2,0 Hz), 6,63 (1H, dd, J=1,8, 7,7 Hz), 6,04 (1H, br.t, J=5,1 Hz), 3,74 (3H, s), 3,51 (2H, dt, J=6,0 Hz), 2,85 (2H, t, J=6,2 Hz), 2,70 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,66 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,23 (3H, t, J=7,5 Hz). MS (ESI) m/z: 522 [$(M+H)^+$], 520 [$(M-H^-)$].

P ř í k l a d 2 6 9

2-Ethyl-3-(3-methyl-4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin

Stupeň 1. Diethyl-2-(2-methyl-4-nitrofenyl)malonát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 268 z 4-brom-3-methylnitrobenzenu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,10 (1H, s), 8,05-8,10 (1H, m), 7,62 (1H, d, J=9,2 Hz), 4,93 (1H, s), 4,26 (2H, q, J=7,3 Hz), 4,25 (2H, q, J=7,3Hz), 2,46 (3H, s), 1,28 (6H, t, J=7,3 Hz).

Stupeň 2. 2-(2-Methyl-4-nitrofenyl)octová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 266 z diethyl-2-(2-methyl-4-nitrofenyl)malonátu (ze stupně 1) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,08 (1H, br.s), 8,02 (1H, dd, J=8,6 Hz), 7,49 (1H, d, J=8,4 Hz), 3,77 (2H, s), 2,35 (3H, s).

19.02.04

Stupeň 3. Methyl-2-(2-methyl-4-nitrofenyl)acetát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 266 z 2-(2-methyl-4-nitrofenyl)octové kyseliny (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,07 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,02 (1H, dd, J=2,3, 5,9 Hz), 7,36 (1H, d, J=8,4 Hz), 3,74 (2H, s), 3,71 (3H, s), 2,42 (3H, s). 2,66 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,23 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 4. Methyl-2-(4-amino-2-methylfenyl)acetát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 4 příkladu 268 z methyl-2-(2-methyl-4-nitrofenyl)acetátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 6,97 (1H, d, J=7,9 Hz), 6,48-6,52 (2H,m), 3,67 (3H, s), 3,57 (2H, br.s), 3,53 (3H, s), 2,22 (3H, s).

Stupeň 5. Methyl-{4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]--2-methylfenyl}acetát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z methyl-2-(4-amino-2-methylfenyl)-acetátu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,54 (1H, br.d, J=8,3 Hz), 7,38 (1H, br.s), 7,17 (1H, d, J=8,39 Hz), 6,52 (1H, s), 3,69 (3H, s), 3,63 (2H, s), 2,55 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,32 (3H, s MS (EI) m/z: 345 (M^+).

Stupeň 6. Methyl-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]--2-methylfenyl}acetát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z methyl-{4-[(4,6-dimethyl-3--nitro-2-pyridinyl)amino]-2-methylfenyl}acetátu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,07 (1H, d, J=9,0 Hz), 6,91-6,93 (2H, m), 6,62 (1H, s), 6,36 (1H, br.s), 3,79 (3H, s), 3,67 (3H, s), 3,57 (2H, s), 3,30 (br.s, 2H), 2,37 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,2 (3H, s).

Stupeň 7. Methyl-2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl)-2-methylfenylethylacetát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z methyl-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl--2-pyridinyl)amino]-2-methylfenyl}acetátu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,39 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,17-7,25 (2H, m), 6,90 (1H, s), 3,74 (3H, s), 3,72 (2H, s), 2,82 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,65 (3H, s), 2,52 (3H, s), 2,40 (3H, s), 1,28 (3H, t, J=7,6 Hz). MS (EI) m/z: 337 (M^+).

Stupeň 8. 2-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin--3-yl)-2-methylfenylethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 266 z methyl-2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-methylfenylethylacetátu (ze stupně 7). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,35 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,17 (1H, s), 7,16 (1H, d, J=7,9 Hz), 6,90 (1H, s), 3,84 (2H, dt, J=6,8 Hz), 2,96 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,81 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,66 (3H, s), 2,52 (3H, s), 2,40 (s, 3H), 1,91 (1H, br.t), 1,28 (3H, t, J=7,5 Hz). MS (EI) m/z: 324 [$(M-H)^-$].

Stupeň 9. 3-[4-(2-Chlorethyl)-3-methyl]fenyl-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-methylfenylethanolu (ze stupně 8). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,35 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,17-7,19 (2H, m), 6,90 (1H, s), 3,75 (2H, t, J=7,6 Hz), 3,17 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,81 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,65 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,36 (3H, s), 1,28 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 10. 3-[4-(2-Azidoethyl)-3-methylfenyl-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 3-[4-(2-chlorethyl)-3-methylfenyl-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (ze stupně 9). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,34 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,19-7,26 (2H, m), 6,90 (1H, s), 3,62 (1H, t, J=7,1 Hz), 3,56 (2H, t, J=7,6 Hz) , 2,99 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,81 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,65 (3H, s), 2,52 (3H, s) , 2,41 (3H, s), 1,27 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 11. 2-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl-2-methyl)fenyl]ethanamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 3-[4-(2-azidoethyl)-3-methylfenyl-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (ze stupně 10). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,32 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,14-7,16 (2H, m), 6,91 (1H, br.s), 6,90 (1H, s), 3,02 (2H, br.t, J=7,3 Hz), 2,77-2,87 (4H, m), 2,65 (3H, s), 2,53 (3H, s), 2,40 (3H, s) 1,28 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 12. 2-Ethyl-(3-methyl-4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-5,7-dimethyl-3H--imidazol[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-[4-(-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-2-methyl)fenyl]ethanaminu (ze stupně 11). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,86 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,31 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,03 (1H, d, J=7,9 Hz), 6,91 (1H, s), 6,85 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,07-6,11 (1H, m), 3,51 (2H, q, J=6,4 Hz), 2,85 (2H, t, J=6,4 Hz), 261-2,69 (2H, m), 2,69 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,28 (3H, s), 1,23 (3H, t, J=7,5 Hz). MS (ESI) m/z: 506 [$(M+H)^+$], 504 [$(M-H)^-$].

P ř í k l a d 2 7 0

6-Chlor-2-ethyl-1-(6-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}-3-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H--benzimidazol

Stupeň 1. (4-Amino-2-pyridinyl)acetonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z (4-nitro-2-pyridinyl)acetonitrilu (8,6 g, 52,9 mmol, Katz; R. B.; Voyle, M., Synthesis., 1989, 4, 314). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,04 (1H, d, J=2,8 Hz), 7,17 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,99 (1H, dd, J=2,8, 8,4 Hz), 3,81 (2H, s), 3,76 (2H, br.s).

Stupeň 2. {5-[5-Chlor-2-nitro-4-(trifluormethyl)anilino]-2--pyridinyl}acetonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z (5-aminopyridin-2-yl)acetonitrilu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 67: 9,66 (1H, s), 8,60 (2H,m), 7,71 (1H, dd, J=2,6, 8,4 Hz), 7,60 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,13 (1H, s), 4,03 (2H, s). MS (EI) m/z: 356 (M^+).

Stupeň 3. {5-[2-Amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)anilino]-2--pyridinyl}acetonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z {5-[5-chlor-2-nitro-4-(trifluormethyl)anilino]-2-pyridinyl}acetonitrilu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,25 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,12-7,34 (3H, m), 5,47 (1H, br.s), 3,89 (2H, s), 3,78 (2H, br.s).

Stupeň 4. {5-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-2-pyridinyl}acetonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z {5-[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)anilino]-2-pyridinyl}acetonitrilu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR

($CDCl_3$) δ : 8,66 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,73-7,83 (2H, m), 7,12(1H, s), 4,12 (2H, s), 2,79 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,40 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 5. 2-{5-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-2-pyridinyl}ethanamin

K roztoku {5-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H--benzimidazol-1-yl]-2-pyridinyl}acetonitrilu (ze stupně 4, 1,0 g, 2,8 mmol) v ethanolickém amoniaku (30 ml) se přidá Raneyův nikl. Reakční směs se 8 hodin míchá pod atmosférou vodíku (0,3 MPa). Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní. Zbytek se zředí ethylacetátem a ethylacetátový roztok se promyje vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se 813 mg sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě černé pevné látky. MS (EI) m/z: 368 (M^+).

Stupeň 6. 6-Chlor-2-ethyl-1-(6-[2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}-3-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-{5-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-2-pyridinyl}ethanaminu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,63 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,14 (1H, s), 7,77 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,66 (1H, dd, J=2,6, 8,3 Hz), 7,45 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,21(1H, s), 3,73-3,80 (2H, m), 3,17 (2H, t, J=6,2 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,42 (3H, s), 1,38 (3H, t, J=7,5 Hz). MS (ESI) m/z: 566 [$(M+H)^+$], 564 [$(M-H)^-$].

P ř í k l a d 2 7 1

Sodná sůl 6-chlor-2-ethyl-1-(6-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl)-3-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazolu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 6-chlor-2-ethyl-1-(6-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}-3-pyridinyl)-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazolu (z příkladu 270). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8,71 (1H, br.s), 8,20 (1H, br.s) 7,95 (1H, m), 7,43-7,64 (4H, m), 7,12 (2H, br.s), 6,09 (1H, br.s), 3,39 (2H, br.s), 2,92 (2H, br.s), 2,73 (2H, br.s), 2,28 (3H, br.s), 1,27 (3H, br.s). MS (ESI) m/z: 566 [(M+H)$^+$], 564 [(M-H)$^-$].

P ř í k l a d 2 7 2

2-{5-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1--yl]-2-pyridinyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. Ethyl-(5-amino-2-pyridinyl)acetát

K roztoku (5-amino-2-pyridinyl)octové kyseliny (1,46 g, 9,6 mmol, Daisley; R. W.; Hanbali, J. R., Synthetic Communications., 1981, 11(9), 743) v ethanolu se přidá koncentrovaná kyselina sírová. výsledná směs se 16,5 hodiny míchá pod atmosférou vodíku při teplotě místnosti, poté zneutralizuje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a odstraní se z ní rozpouštědlo. Zbytek se zředí vodou a vodná směs se extrahuje ethylacetátem (5 x 20 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se 1,2 g sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě hnědého oleje. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,04 (1H, d, J=2,8 Hz), 7,07 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,96 (1H, dd, J=2,6, 8,2 Hz), 4,71 (2H, q, J=7,1 Hz), 3,72 (2H, s), 3,66 (2H, br.s), 1,25 (3H, t, J=7,1 Hz).

Stupeň 2. Ethyl-{5-[5-chlor-2-nitro-4-(trifluormethyl)anilino]--2-pyridinyl}acetát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z ethyl(5-amino-2-pyridinyl)acetátu

(ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,66 (1H, s), 8,60 (2H,m), 7,71 (1H, dd, J=2,6, 8,4 Hz), 7,60 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,13 (1H, s), 4,03 (2H, s). MS (EI) m/z: 356 (M^+).

Stupeň 3. Ethyl-{5-[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)-anilino]-2-pyridinyl}acetát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z ethyl-{5-[5-chlor-2-nitro-4--(trifluormethyl)anilino]-2-pyridinyl}acetátu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,25 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,21 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,09 (1H, s), 7,47 (1H, d, J=8,2 Hz), 5,47 (1H, s), 4,20 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,80 (2H, s), 3,77 (2H, br.s), 1,28 (3H, t, J=7,2 Hz).

Stupeň 4. Ethyl-{5-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H--benzimidazol-1-yl]-2-pyridinyl}acetát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z ethyl-{5-[2-amino-5-chlor-4--(trifluormethyl)anilino]-2-pyridinyl}acetátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,61 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,14 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J=2,0, 8,2 Hz), 7,62 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,21 (1H,s), 4,27 (1H, q, J=7,3 Hz), 4,01 (2H,s), 2,79 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,38 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,33 (3H, t, J=7,1 Hz).

Stupeň 5. 2-{5-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-2-pyridinyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 266 z ethyl-{5-[6-chlor-2-ethyl-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-2-pyridinyl}acetátu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,57 (1H, d, J=2,50 Hz), 8,13 (1H, s), 7,67 (1H, dd, J=2,6, 8,2 Hz), 7,49 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,20 (1H,s), 4,15 (1H, q, J=5,6 Hz), 3,20 (2H, t, J=5,4 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,4 Hz), 1,39 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 6. 2-{5-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-2-pyridinyl}(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-{5-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H--benzimidazol-1-yl]-2-pyridinyl}ethanolu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,59 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,13 (1H, s), 7,88 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,56 (1H, dd, J=2,5, 8,2 Hz), 7,44 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,20(1H, s), 4,57 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,25 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,42 (3H, s), 1,38 (3H, J=7,4 Hz). MS (ESI) m/z: 567 [$(M+H)^+$].

Příklad 273

Hydrochlorid 2-{5-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-2-pyridinyl}ethyl}4-methylfenyl)-sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 240 z 2-{5-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)--1H-benzimidazol-1-yl]-2-pyridinyl}ethyl-(4-methylfenyl)-sulfonylkarbamátu (z příkladu 273). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 11,9 (1H, br.s), 8,72 (1H, br.s), 8,18 (1H, s), 8,03-8,07 (1H, m), 7,74 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,58 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,43 (2H, d, J=5,1 Hz), 7,39(1H, s), 4,45 (2H, t, J=6,2 Hz), 3,17 (2H, t, J=6,2 Hz), 2,76 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,35 (3H, s), 1,27 (3H, t, J=7,3 Hz). MS (ESI) m/z: 567 [$(M+H)^+$], 565 [$(M-H)^-$].

Příklad 274

2-Ethyl-3-(4-{2-[({[4-pyridinylsulfonyl]amino}karbonyl)-amino]ethyl}fenyl)-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 18 z fenyl 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylkarbamátu (ze stupně 1 příkladu 18) a pyridinyl-4-sulfonamidu (Chern, Ji-

-Wang; Leu, Yu-Ling; et al., J. Med. Chem., 1997, 40, 2276.; Graham, Samuel L.; Shepard, Kenneth L.; et al., J. Med. Chem., 1989, 32, 2548). Teplota tání: 227,9 až 228,7°C ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,63 (2H, d, J=5,9 Hz), 7,65 (2H, d, J=5,9 Hz), 7,36 (4H, s), 6,96 (1H, s), 3,20 (2H, br.s), 2,75(br.s, 2H), 2,70 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,53 (2H, s), 2,40 (3H, s), 1,20 (3H, t, J=7,6 Hz). MS (ESI) m/z: 479 [(M+H)$^+$], 477 [(M-H)$^-$].

Příklad 275

2-Ethyl-3-(4-{2-[({[2-pyridinylsulfonyl]amino}karbonyl)-amino]ethyl}fenyl)-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 18 z fenyl 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylkarbamátu (ze stupně 1 příkladu 18) a pyridinyl-2-sulfonamidu (Chern, Ji--Wang; Leu, Yu-Ling; et al., J. Med. Chem., 1997, 40, 2276.; Graham, Samuel L.; Shepard, Kenneth L.; et al., J. Med. Chem., 1989, 32, 2548). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,51 (1H, br.s), 8,08 (1H, br.s), 7,94 (1H, br.s), 7,29 (2H, s), 7,19 (1H, br.s), 6,91 (1H, s), 2,81 (2H, br.s), 2,73 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,66 (3H, s), 2,78 (3H, s), 2,49 (m, 2H), 1,26 (3H, t, J=7,3 Hz). MS (ESI) m/z: 479 [(M+H)$^+$], 477 [(M-H)$^-$].

Příklad 276

2-Ethyl-3-(4-{2-[({[3-pyridinylsulfonyl]amino}karbonyl)-amino]ethyl}fenyl)-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 18 z fenyl 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylkarbamátu (ze stupně 1 příkladu 18) a pyridinyl-3-sulfonamidu (Chern, Ji--Wang; Leu, Yu-Ling; et al., J. Med. Chem., 1997, 40, 2276.; Graham, Samuel L.; Shepard, Kenneth L.; et al., J. Med. Chem.,

1989, 32, 2548). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,15 (1H, d, J=1,9 Hz), 8,83 (1H, dd, J=1,9, 5,1 Hz), 8,34 (1H, dd, J=6,5 Hz), 7,50 (1H, dd, J=4,9, 8,1 Hz), 7,12-7,23 (4H, m), 6,93 (1H, s), 5,92 (1H, br.s), 3,51 (2H, q J=5,9 Hz), 2,86 (2H, m), 2,69 (3H, m), 2,66 (3H, s), 2,43(3H, s), 1,27 (3H, t, J=7,6 Hz). MS (ESI) m/z: 479 [$(M+H)^+$]

P ř í k l a d 2 7 7

2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1--yl]-2-fenyl}-ethyl-(2-chlorfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 243 z 2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylfenylkarbonátu a 2-chlorfenylsulfonamidu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,18 (1H, s), 8,07 (1H, d, J=7,8Hz), 7,69 (1H, d, J=3,8 Hz), 7,59 (1H, dd, J=4,3, 8,1 Hz), 7,51 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,44 (2H, d, J=8,4Hz), 7,31 (1H, s), 4,29 (2H, t, J=6,2 Hz), 2,94 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,76 (2H, q, J=7,6Hz), 1,26 (3H, t, J=7,3 Hz). Teplota tání 202,4 až 202,8°C. MS (ESI) m/z: 586 [$(M+H)^+$], 584 [$(M-H)^-$]

P ř í k l a d 2 7 8

2-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-fenyl]-1-dimethylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-Methyl-1-(4-nitrofenyl)-2-propanol

K roztoku 1,1-dimethyl-2-(4-nitrofenyl)ethylacetátu (52 mmol) v methanolu (50 ml) se přidá 4M hydroxid lithný (40 ml). Výsledná směs se 2 hodiny míchá při 50°C a poté se z ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek se zředí vodou a vodná směs se extrahuje ethylacetátem (4 x 50 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Surová látka se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu

(5:1) jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žlutého oleje (3,3 g, 33 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,17 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,40 (2H, d, J=8,6 Hz), 2,88 (2H, s), 1,63 (1H, br.s) 1,25 (6H, s)

Stupeň 2. 1-(4-Aminofenyl)-2-methyl-2-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-methyl-1-(4-nitrofenyl)-2-propanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,00 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,65 (2H, d, J=8,4 Hz), 3,61 (2H, br.s), 2,65 (2H, s), 1,39 (1H, br.s), 1,20 (6H, s)

Stupeň 3. 1-{4-[(4,6-Dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)aminofenyl}--2-methyl-2-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 266 z 1-(4-aminofenyl)-2-methyl-2--propanolu (ze stupně 2) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,60 (1H, s), 7,59 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,19 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,52 (1H, s). 2,75 (2H, s), 2,54 (3H, s), 2,43 (3H, s), 1,24 (6H, s)

Stupeň 4. 1-{4-[(3-Amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]-fenyl}-2-methyl-2-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 1-{4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2--pyridinyl)amino]fenyl}-2-methyl-2-propanolu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,10 (4H, s), 6,61 (1H, s), 6,33 (2H, s), 3,28 (1H, br.s), 2,70 (2H, s), 2,73 (3H, s), 2,20 (3H, s), 1,22 (6H, s)

Stupeň 5. 2-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin--3-yl)fenyl]-2-methyl-2-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 1-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-

-pyridinyl)amino]fenyl}-2-methyl-2-propanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,42 (2H, d, J =8,1 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,47 Hz), 6,91 (1H, s), 2,87 (2H, s), 2,84 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,66 (3H, s), 2,52 (3H, s), 1,31 (6H, s), 1,28 (2H, d, J=7,6 Hz)

Stupeň 6. 2-[4-(2-Ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]-1,1-dimethylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]-2-methyl-2-propanolu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,94 (2H, t, J=8,6 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,16 (4H, m), 6,93 (1H, s), 3,10 (2H, s), 2,81 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,67 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,42 (3H, s), 1,48 (6H, s), 1,28 (3H, t, J=7,6 Hz). Teplota tání: 173,5 až 174,0°C. MS (ESI) m/z: 521 [$(M+H)^+$], 519 [$(M-H)^-$]

Příklad 279

6-Chlor-2-ethyl-1-(6-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}-3-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. (6-{[5-Chlor-2-nitro-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}-3-pyridinyl)methanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 266 z 1-(6-amino-3-pyridinyl)-methanolu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 10,51 (1H, br.s), 9,26 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,42 (1H, s), 7,79 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,01 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,75 (2H, s).

Stupeň 2. (6-{[2-Amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]-amino}-3-pyridinyl)methanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z {5-[5-chlor-2-nitro-4-(trifluor-

methyl)anilino]-3-pyridinyl}methanolu (ze stupně 1). MS (EI) m/z: 317 (M^+).

Stupeň 3. {6-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl}-3-pyridinyl}methanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z (6-{[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}-3-pyridinyl}methanolu (ze stupně 2). MS (EI) m/z: 411 (M^+).

Stupeň 4. {6-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-3-pyridinyl}methanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z {5-[5-chlor-2-nitro-4-(trifluormethyl)anilino]-3-pyridinyl}methylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,67 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,09 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,79 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,65 (1H, s), 5,54 (1H, t, J=5,6 Hz), 4,69 (2H, d, J=5,6 Hz), 2,95 (2H, q, J=7,3 Hz), 1,27 (3H, t, J=7,2 Hz).

Stupeň 5. 6-Chlor-1-[5-(chlormethyl)-2-pyridinyl]-2-ethyl-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z {5-[5-chlor-2-nitro-4-(trifluormethyl)anilino]-3-pyridinyl}methanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,72 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,12 (1H, s), 8,07 (1H, dd, J=2,2, 8,1 Hz), 7,45-7,48 (2H, m), 4,72 (2H, s), 3,01 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,39 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 6. {6-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-yl]-3-pyridinyl}acetonitril

K roztoku 6-chlor-1-[5-(chlormethyl)-2-pyridinyl]-2--ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazolu (ze stupně 5, 550

mg, 1,5 mmol) v dimethylformamidu (5 ml) a vodě (1 ml) se při teplotě místnosti přidá kyanid draselný (470 g, 7,2 mmol). Reakční směs se 2 hodiny míchá a poté zředí vodou. Vodná směs se extrahuje směsí ethylacetátu a toluenu (4:1) (3 x 30 ml). Organická vrstva se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (1:). Získá se 198 mg (37 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě oranžového oleje. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,70 (1H, d, J=2,6 Hz), 8,13 (1H, s), 8,06 (1H, dd, J=2,6, 8,0 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,20 Hz), 7,47 (1H, s), 3,94 (2H, s), 3,01 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,40 (3H, t, J=7,5 Hz)

Stupeň 7. 2-{6-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-yl]-3-pyridinyl}ethanamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 270 z {6-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-yl]-3-pyridinyl}acetonitrilu (ze stupně 6). MS (EI) m/z: 368 (M^+).

Stupeň 8. 6-Chlor-2-ethyl-1-(6-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}2-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-{5-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-3-pyridinyl}ethanaminu (ze stupně 7). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,50 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,817 (1H, d, J=6,0 Hz), 7,72 (2H, dt, J=8,4 Hz), 7,42 (1H, s), 7,24-7,37 (3H, m), 7,21(1H, s), 6,77 1, br.s), 3,60 (2H, dt, J=6,2 Hz), 2,94-3,01 (4H, m), 2,37 (3H, s), 1,37 (3H, t, J=7,5 Hz). MS (ESI) m/z: 566 [$(M+H)^+$], 564 [$(M-H)^-$].

Příklad 280

2-{4-[5-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-1,1-dimethylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 1-(4-{[5-Chlor-2-nitro-4-(trifluormethyl)fenyl]-amino}fenyl)-2-methyl-2-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 266 z 1-(4-aminofenyl)-2-methyl-2-propanolu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,70 (1H, br.s), 8,58 (1H, s), 7,36 (2H, d, J=8,4Hz), 7,21-7,25 (3H, m) 2,83 (2H, s), 1,28 (6H, s) MS (EI) m/z: 388 (M^+)

Stupeň 2. 1-(4-{[2-Amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]-amino}fenyl)-2-methyl-2-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 1-(4-{[5-chlor-2-nitro-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)-2-methyl-2-propanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,10 (4H, s), 6,61 (1H, s), 6,33 (2H, s), 3,28 (1H, br.s), 2,70 (2H, s), 2,37 (3H, s), 2,20 (3H, s), 1,22 (6H, s). MS (EI) 388 (M^+)

Stupeň 3. 1-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-2-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 1-(4-{[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)-2-methyl-2-propanolu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,12 (1H, s), 7,48 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,22 (1H, s), 2,90 (2H, s), 2,80 (2H, q, J=7,3 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,3 Hz) 1,32 (6H, s) MS (EI) m/z: 396 (M^+)

Stupeň 4. 2-{4-[5-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-1,1-dimethylethyl-(4-methylfenyl)-sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]-2-methyl-2-propanolu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,12 (1H, s), 7,94 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,36 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,15-7,27 (5H, m), 3,16 (2H, s), 2,78 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,43 (3H, s), 1,47 (6H, s), 1,37 (3H, t, J=7,6 Hz). Teplota tání: 174,6 až 175,3°C. MS (ESI) m/z: 594 [(M+H)$^+$], 592 [(M-H)$^-$]

Příklad 281

2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-fenyl}ethyl(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)sulfonyl-karbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 243 z 2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylfenylkarbonátu a 2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-ylsulfonamidu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,12 (1H, s), 7,41 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,27 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,20 (1H, s), 4,45 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,08 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,7 Hz), 2,71 (3H, s), 2,68(3H, s), 1,36 (3H, t, J=7,7 Hz). Teplota tání 168,3-169,0°C. MS (ESI) m/z: 587 [(M+H)$^+$, 585 [(M-H)$^-$]

Příklad 282

2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(5-chlor-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl-karbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 243 z 2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylfenylkarbonátu a 5-chlor-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-ylsulfonamidu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,12 (1H, s), 7,41 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,27 (2H, d, J=7,9

Hz), 7,20 (1H, s), 4,45 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,08 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,7 Hz), 2,71 (3H, s), 2,68(3H, s), 1,36 (3H, t, J=7,7 Hz). Teplota tání: 192,0 až 192,7°C. MS (ESI) m/z: 604 $[(M+H)^+$, 602 $[(M-H)^-]$

Příklad 283

2-{4-[5-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1--yl]fenyl}propyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-(4-Aminofenyl)1-propanol

K míchanému roztoku ethylesteru 2-(4-aminofenyl)propionové kyseliny (5,0 g, 25,9 mmol, Takahashi, I. et al., Heterocycles 1996, 43, 2343-2346) v tetrahydrofuranu (200 ml) se pomalu přidá lithiumaluminiumhydrid (1,96 g, 51,8 mmol). Reakční směs se 14 hodin míchá při teplotě místnosti a poté za chlazení v ledové lázni rozloží 25% vodným amoniakem (50 ml). Vyloučená sraženina se odfiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se 3,88 g (99 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle hnědého sirupu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,03 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,66 (2H, d, J=8,5 Hz), 3,70-3,57 (4H, m), 2,90-2,78 (1H, m), 1,34-1,30 (1H, m), 1,22 (3H, d, J=7,1 Hz). MS (EI) m/z: 151 (M^+).

Stupeň 2. 2-(4-{[5-Chlor-2-nitro-4-(trifluormethyl)fenyl]-amino}fenyl)-1-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 266 z 2-(4-aminofenyl)1-propanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,69 (1H, br.s), 8,58 (1H, s), 7,38 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,21-7,26 (3H, m), 3,77 (2H, m), 3,03 (1H, m), 1,41 (1H, t, J=5,7 Hz), 1,33 (3H, d, J=7,1 Hz)

Stupeň 3. 2-(4-{[2-Amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]-amino}fenyl)-1-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-(4-{[5-chlor-2-nitro-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)-1-propanolu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,21-7,26 (3H, m), 7,07 (1H, s), 6,93 (2H, d, J=8,4 Hz), 5,41 (1H, br.s), 3,68-3,69 (2H, br.s), 2,93 (1H, m), 1,38 (1H, br.s), 1,28 (3H, d, J=7,1 Hz)

Stupeň 4. 2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-(4-{[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)-1-propanolu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,12 (1H, s), 7,49 (2H, d, J=2,3 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,22 (1H, s), 3,83 (2H, m), 3,11 (1H, m), 2,80 (2H, q, J=7,6 Hz) 1,57 (1H, m), 1,33-1,40 (6H, m).

Stupeň 5. 2-{4-[5-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl-1,1-dimethylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]-1-propanolu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,11 (1H, s), 7,904 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,40 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,27 (1H, s), 7,24 (1H, s), 7,20 (1H, s), 4,19-4,30 (2H, m), 3,20 91H, m), 2,78 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,43 (3H, s), 1,53 (3H, t, J=7,56 Hz), 1,34 (3H, t, J=6,9 Hz). Teplota tání: 179,9-180,5°C. MS (ESI) m/z: 581 [$(M+H)^+$], 579 [$(M-H)^-$]

P ř í k l a d 2 8 4

2-[4-(5-Acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]-1,1-dimethylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

19.02.04

Stupeň 1. 1-(4-{[4-Hydroxy-2-methylpropyl)fenyl]amino}-3--nitrofenyl)ethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 266 z 1-(4-aminofenyl)-2-methyl-2--propanolu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,85 (1H, br.s), 8,83 (1H, s), 7,97 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,10-7,40 (4H, m), 2,82 (2H, s), 2,58 (3H, s), 1,28 (6H, s)

Stupeň 2. 1-(3-Amino-4-{[4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)fenyl]-amino}fenyl)ethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 1-(4-{[4-hydroxy-2-methyl-propyl)fenyl]amino}-3-nitrofenyl)ethanonu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,38-7,46 (2H, m), 7,16 (2H, dd, J=8,4 Hz), 6,96 (2H, d, J=8,4 Hz), 5,62 (2H, br.s), 3,60 (1H, br.s), 2,73 (2H, s), 2,54 (3H, s), 1,39 (1H, br.s), 1,24 (6H, s)

Stupeň 3. 1-{2-Ethyl-1-4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)fenyl]-1H--benzimidazol-5-yl}ethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 1-(3-amino-4-{[4-(2-hydroxy-2--methylpropyl)fenyl]amino}fenyl)ethanonu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,40 (1H, s), 7,90 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,46 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,14 (1H, d, J=8,6 Hz), 2,96 (2H, s), 2,82 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,68 (3H, s), 1,63 (1H, br.s), 1,38 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,32 (6H, s)

Stupeň 4. 2-[4-(5-Acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]--1,1-dimethylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 1-{2-ethyl-1-[4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-fenyl]-1H-benzimidazol-5-yl}ethanonu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,41 (1H, s), 7,88-7,95 (3H, m), 7,09-7,35 (7H, m),

3,14 (2H, s), 2,80 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,68 (3H, s), 2,40 (3H, s), 1,45 (6H, s), 1,38 (3H, t, J=7,6 Hz). Teplota tání: 103,4-104,2°C. MS (ESI) m/z: 534 [(M+H)$^+$], 532 [(M-H)$^-$]

Příklad 285

Monohydrochlorid 2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H--benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl(5-methyl-2-pyridinyl)sulfonylkarbamátu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 243 z 2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}fenylkarbonátu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,57 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,12 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,77 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,37 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,17-7,25 (4H, m,), 4,36 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,00 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,46 (3H, s), 1,36 (3H, t, J=7,3 Hz). Teplota tání: 205,8°C. MS (ESI) m/z: 567 [(M+H)$^+$], 565 [(M-H)$^-$]

Příklad 286

Monohydrochlorid 2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H--benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(5-methyl-2-pyridinyl)sulfonylkarbamátu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 240 z 2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)--1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl(5-methyl-2-pyridinyl)-sulfonylkarbamátu (z příkladu 285). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,53 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,08 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,78 (1H, d, J=6,8 Hz), 7,53 (2H, br.s), 7,41 (3H, br.s), 4,38 (2H, t, J=5,9 Hz), 3,21 (2H, br.s), 3,07 (2H, t, J=5,9 Hz), 2,47 (3H, s), 1,51 (3H, br.s) Teplota tání 200,2°C. MS (ESI) m/z: 567 [(M+H)$^+$], 565 [(M-H)$^-$]

Příklad 287

19.02.04

2-{5-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1--yl]-3-pyridinyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. Benzylethyl-2-(6-nitro-3-pyridinyl)malonát

Ke směsi 5-brom-2-nitropyridinu (8,66 g, 42,7 mmol) a benzylethylmalonátu (9,50 g, 42,7 mmol) v tetrahydrofuranu (160 ml) a dimethylformamidu (40 ml) se přidá uhličitan draselný (5,90 g, 42,7 mmol). Vzniklá směs se 20 hodin míchá při teplotě zpětného toku a poté zředí vodou (1 l). Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 200 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se 5,26 g sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě oranžového oleje. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,61 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,26 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,19 (1H, dd, J=2,2, 8,6 Hz), 7,29-7,38 (5H, m), 5,22 (2H, d, J=3,6 Hz), 4,84 (1H, s), 4,22 (2H, m), 1,23 (3H, t, J=7,1 Hz).

Stupeň 2. Ethyl-(6-nitro-3-pyridinyl)acetát

K roztoku benzylethyl-2-(6-nitro-3-pyridinyl)malonátu (5,26 g, 15,3 mmol,) v ethanolu se přidá palladium na uhlíku (530 mg). Vzniklá směs se 6 hodin míchá pod atmosférou vodíku při teplotě místnosti. Katalyzátor se odstraní filtrací přes vrstvu celitu a filtrát se zkoncentruje. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žlutohnědého oleje. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,95 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,40 (1H, dd, J=2,4, 8,4 Hz), 6,48 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,42 (2H, br.s), 4,14 (2H, q, J=7,1 Hz), 3,46 (2H, s), 1,26 (3H, t, J=7,1 Hz).

Stupeň 3. 2-(6-Amino-3-pyridinyl)ethanol

K roztoku ethyl-(6-nitro-3-pyridinyl)acetátu (468 mg, 2,60 mmol) v tetrahydrofuranu se přidá lithiumaluminiumhydrid. Vzniklá směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a poté rozloží 25% vodným amoniakem. Vyloučená sraženina se odstraní

19.02.04

a filtrát se zkoncentruje. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žlutého oleje. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,73 (1H, d, J=2,8 Hz), 7,23 (1H, dd, J=8,6 Hz), 6,37 (1H, d, j=2,6, 8,1 Hz), 5,63 (2H, br.s), 3,49 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,51 (2H, t, J=7,3 Hz). MS (EI) m/z: 138 (M^+).

Stupeň 4. (6-{[5-Chlor-2-nitro-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}--3-pyridinyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 2-(6-amino-3-pyridinyl)ethanolu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,49 (1H, s), 8,32 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,64 (1H, dd, J=2,4, 8,4 Hz), 7,36 (1Hs), 6,97 (1H, d, J=8,4 Hz), 3,91 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,89 (2H, t, J=6,5 Hz) MS (EI) m/z: 361 (M^+).

Stupeň 5. (6-{[2-Amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}--3-pyridinyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z (6-{[5-chlor-2-nitro-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}-3-pyridinyl}ethanolu (ze stupně 4). MS (EI) m/z: 331 (M^+).

Stupeň 6. 2-{6-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-3-pyridinyl}ethylpropionát

K (6-{[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}-3--pyridinyl}ethanolu (787 mg, 2,37 mmol, ze stupně 5) se přidá kyselina propionová a anhydrid kyseliny propionové. Výsledná směs se 15 hodin míchá při 120°C a poté rozloží hydroxidem sodným. Vzniklá směs se extrahuje dichlormethanem (3 x 30 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se 5,26 g sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě oranžového oleje. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,58 (1H, d, J=1,9 Hz), 8,12 (1H, s), 7,83 (1H, dd, J=2,2, 8,1

19.02.04

Hz), 7,45 (1H, s), 7,39 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,40 (2H, t, J=6,8 Hz), 4,12 (2H, q, J=7,3 Hz), 3,10 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,99 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,29-2,44 (2H, m), 1,38 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,15 (3H, t, J=7,6Hz).

Stupeň 5. 2-{6-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-3-pyridinyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 266 z 2-{6-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-2-pyridinyl}ethylpropionátu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,60 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,11 (1H, s), 7,91 (1H, dd, J=2,5, 8,0 Hz), 7,45 (1H, s), 7,38 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,01 (1H, t, J=6,2 Hz), 3,72-3,77 (2H, m), (2H, m), 2,94-3,04 (2H, m), 1,38 (3H, t, J=7,4 Hz).

Stupeň 6. 2-{6-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-3-pyridinyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-{6-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)--1H-benzimidazol-1-yl]-2-pyridinyl}ethanolu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,33 (1H, d, J=1,9 Hz), 8,08 (1H, s), 7,91 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,70 (1H, dd, J=2,4, 8,1 Hz), 7,29-7,42 (4H, m), 7,20(1H, s), 4,39 (2H, t, J=6,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=6,2 Hz), 2,93 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,43 (3H, s), 1,32 (3H, t, J=7,4 Hz). MS (ESI) m/z: 567 [$(M+H)^+$], 565 [$(M-H)^-$].

P ř í k l a d 2 8 8

Monohydrochlorid 2-{5-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H--benzimidazol-1-yl]-3-pyridinyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu

Stupeň 1.

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 240 z 2-{5-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)--1H-benzimidazol-1-yl]-3-pyridinyl}ethyl-4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu (z příkladu 287). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,40 (1H, br.s), 8,49 (1H, br.s), 8,12 (1H, br.s), 7,82 (2H, br.s), 7,65 (1H, br.s), 7,25-7,28 (2H, m), 4,40 (2H, br.s), 3,35 (1H, s), 3,12 (2H, br.s), 2,41 (3H, s), 2,43 (3H, s), 1,53 (3H, br.s). MS (ESI) m/z: 567 [$(M+H)^+$], 565 [$(M-H)^-$].

Příklad 289

2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1--yl]fenyl}ethyl-5-isochinolylsulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 243 z 2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylfenylkarbonátu a 5-isochinolylsulfonamidu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,39 (1H, s), 8,70 (2H, t, J=6,3 Hz), 8,43 (1H, d, J=6,2 Hz), 8,29 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,12 (1H, s,), 7,78 (1H, t, J=7,6 Hz), 7,16-7,33 (5H, m), 4,32 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,97 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,4 Hz), 1,346 (3H, t, J=7,4 Hz) MS (ESI) m/z: 603 [$(M+H)^+$], 601 [$(M-H)^-$]

Příklad 290

2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1--yl]fenyl}ethyl-5-chinolylsulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 243 z 4-(6-chlor-2-ethyl-5-trifluormethyl-1-benzimidazol-1-yl)fenethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu a 5-chinolylsufonamidu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,43 (1H, d, J=8,6 Hz), 8,20-8,25 (2H, m), 8,13 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,81-7,91 (2H, m), 7,68-7,72 (1H, m), 7,30-7,34 (2H, m), 7,12-7,16 (3H, m), 4,37 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,98 (2H, t, J=6,3 Hz),

19.02.04

2,74 (2H, q, J=7,4 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,4 Hz). MS (ESI) m/z: 567 [(M+H)$^+$], 565 [(M-H)$^-$]

Příklad 291

2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-[5-(dimethylamino)-1-naftyl]sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 243 z 2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylfenylkarbonátu a 5-(dimethylamino)-1-naftylsulfonamidu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,61 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,46 (1H, dd, J=1,2, 7,5 Hz), 8,12 (1H, s), 87,58 (2H, t, J=8,3 Hz), 7,12-7,24 (6H, m), 4,30 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,93 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,75 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,5 Hz). Teplota tání: 203,4°C. MS (ESI) m/z: 645 [(M+H)$^+$], 643 [(M-H)$^-$]

Příklad 292

2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 243 z 2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylfenylkarbonátu a 1-methyl-1H-imidazol-4-ylsulfonamidu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,13 (1H, s), 7,72 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,55 (1H, d, J=1,3 Hz), 7,41 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,26 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,20 (1H, s), 4,38 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,78 (3H, s), 3,04 (2H, d, J=6,8 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,6 Hz). Teplota tání: 204,3°C. MS (ESI) m/z: 556 [(M+H)$^+$], 554 [(M-H)$^-$]

Příklad 293

Monohydrochlorid 2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H--benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-sulfonylkarbamátu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 240 z 2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)--1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(1-methyl-1H-imidazol-4--yl)sulfonylkarbamátu (z příkladu 292). MS (ESI) m/z: 556 $[(M+H)^+]$, 554 $[(M-H)^-]$

Příklad 294

2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1--yl]fenyl}ethyl-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-yl)sulfonyl-karbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 243 z 2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylfenylkarbonátu a 1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-ylsulfonamidu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,12 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,41 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,25 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,19 (1H, s), 4,37 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,64 (3H, s), 3,04 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,42 (3H, s), 1,36 (3H, t, J=7,6 Hz). Teplota tání: 221,2°C. MS (ESI) m/z: 570 $[(M+H)^+]$, 568 $[(M-H)^-]$

Příklad 295

Dihydrochlorid 2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H--benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-yl)sulfonylkarbamátu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 240 z 2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)--1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-4--yl)sulfonylkarbamátu (z příkladu 294). MS (ESI) m/z: 570 $[(M+H)^+]$, 568 $[(M-H)^-]$

Příklad 296

2-{4-[5,7-Dimethyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-{4-[5,7-Dimethyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 236 z 4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2--pyridinyl)amino]fenylethanolu. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 13,15 (1H, br.s), 7,77 (3H, s), 7,35 (2H, d, J=7,7 Hz), 7,25 (2H, d, J=7,7 Hz), 7,02 (1H, s), 6,53 (1H, s), 4,75 (2H, t, J=4,8 Hz), 3,71 (2H, q, J=6,8 Hz), 2,81 (1H, t, J=6,6 Hz), 258 (3H, s), 2,42 (3H, s)

Stupeň 2. 2-{4-[5,7-Dimethyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sufonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-{4-[5,7-dimethyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 13,14 (1H, br.s), 7,69-7,78 (3H, m), 7,21-7,43 (6H, m), 7,02 (2H, s), 6,52 (1H, s), 4,18 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,89 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,58 (2H, s), 2,41(3H, s), 2,32 (3H, s) MS (ESI) m/z: 531 (MH^+), 529 ($[M-H]^-$)

Příklad 297

Sodná sůl 2-{4-[5,7-dimethyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonyl-karbamátu

Stupeň 1. 2-{4-[5,7-Dimethyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 2-{4-[5,7-dimethyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-3H-

19.02.04

-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)-sufonylkarbamátu (z příkladu 296). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,85 (1H, s), 8,37 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,31 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,14 (1H, dd, J=2,0, 8,3 Hz), 6,60 (1H, s), 3,87 (2H, dt, J=6,2, 6,4 Hz), 2,84 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,56 (3H, s), 2,46 (3H, s), 1,40 (1H, t, J=6,2 Hz). MS (ESI) m/z: 531 (MH^+), 529 ($[M-H]^-$)

P ř í k l a d 2 9 8

N-{[(2-{4-[5,7-Dimethyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzen-sulfonamid

Stupeň 1. 3-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-5,7-dimethyl-2-(1H--pyrazol-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-{4-[5,7-dimethyl-2-(1H--pyrazol-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinyl]fenyl}ethanolu (z příkladu 297, stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 13,15 (1H, s), 7,77 (2H, br.s), 7,43 (2H, br.s), 7,20 (2H, br.s), 7,04 (1H, s), 6,54 (1H, br.s), 3,96 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,15 (2H, tm J=6,8 Hz), 2,60 (3H, s), 2,30 (3H, s).

Stupeň 2. 3-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-5,7-dimethyl-2-(1H--pyrazol-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 3-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-5,7--dimethyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 13,15 (1H, br.s), 9,85 (1H, br.s), 7,76 (1H, br.s), 7,41 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,04 (1H, s), 6,53 (1H, s), 3,69 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,95 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,58 (3H, s), 2,42 (3H, s), MS (EI) m/z: 358 (M^+).

Stupeň 3. 2-{4-[5,7-Dimethyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethanamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 3-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-5,7-dimethyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 9,83 (1H, br.s), 7,68 (2H, br.s), 7,23-7,43 (5H, m), 7,04 (1H, s,), 5,75 (1H, s), 2,68-2,90 (4H, m), 2,59 (3H, s), 2,42 (3H, s), MS (EI) m/z: 332 (M^+).

Stupeň 4. N-{[(2-{4-[5,7-Dimethyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-3H--imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethyl)amino}karbonyl}-4--methylbenzensulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-{4-[5,7-dimethyl-2-(1H-pyrazol--3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethanaminu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ : 7,80 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,58 (1H, br.s), 7,20-7,35 (6H, m), 7,08 (1H, s), 6,20 (1H, br.s), 3,42 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,84 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,68 (2H, s), 2,50 (3H, s), 2,34 (3H, s) MS (ESI) m/z: 530 (MH^+), 528 ($[M-H]^-$)

P ř í k l a d 2 9 9

2-[4-(5-Kyano-2-ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 4-Chlor-2-methyl-5-nitrobenzonitril

K roztoku 4-chlor-2-methyl-5-nitrobenzonitrilu (10 g, 66 mmol) v koncentrované kyselině sírové se při 0°C po malých dávkách přidá KNO_3 (7,0 g, 69,3 mmol). Vzniklá směs se přes noc míchá při teplotě okolí a poté nalije na led a extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Vzniklá sraženina se shromáždí filtrací, promyje

19.02.04

etherem a suší za sníženého tlaku. Získá se 5,5 g (42 %) sloučeniny uvedené v nadpisu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,19 (1H, s), 7,57 (1H, s), 2,64 (3H, s).

Stupeň 2. 4-{[4-(2-Hydroxylethyl)fenyl]amino}-2-methyl-5--nitrobenzonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 3-brom-6-chlor-2,4-dimethyl-5--nitropyridinu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,76 (1H, br.s), 8,51 (1H, s), 7,36 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,22 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,96 (1H, s), 3,94 (2H, dd, J=11,7, 6,2 Hz), 2,94 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,42 (3H, s)

Stupeň 3. 5-Amino-4-{[4-(2-hydroxylethyl)fenyl]amino}-2--methylbenzonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 4 příkladu 1 z 2-{4-[(5-brom-4,6-dimethyl-3--nitro-2-pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,19 (1h, d, J=8,4 Hz), 6,94-7,00 (4H, m), 5,59 (1H, br.s), 3,84-3,90 (2H, m), 3,50 (2H, br.s), 2,85 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,37 (3H, s).

Stupeň 5. 2-[4-(5-Kyano-2-ethyl-6-methyl-1H-benzimidazo-1-yl)-fenyl]ethylpropanoát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-{4-[(3-amino-5-brom-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 4). MS (EI) m/z: 361 (M^+)

Stupeň 6. 2-Ethyl-1-[4-(2-hydroxylethyl)fenyl]-6-methyl-1H--benzimidazol-5-karbonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(6-brom-2-isopropyl-5,7-di-

19.02.04

methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethyl-2-methyl-propanoátu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,00 (1H, s), 7,50 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,98(1H, s), 4,01 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,03 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,56 (3H, s), 1,35 (3H, t, J=7,5 Hz)

Stupeň 7. 2-[4-(5-Kyano-2-ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1--yl)fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-ethyl-1-[4-(2-hydroxylethyl)fenyl]-6--methyl-1H-benzimidazol-5-karbonitrilu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,03 (1H, s), 7,92 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,39 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,26 (2H, d, J=8,1 Hz), 6,96(1H, s), 4,39 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,04 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,7 Hz), 2,57 (3H, s), 2,44 (3H, s), 1,35 (3H, t, J=7,5 Hz)

P ř í k l a d 3 0 0

N-[({2-[4-(5-Kyano-2-ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethyl}amino)karbonyl](4-methylbenzensulfoamid

Stupeň 1. 1-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-6-methyl-1H-benz-imidazol-5-karbonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(6-brom-2-isopropyl-5,7-di-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,02 (1H, s), 7,48 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,96-6,98 (1H, m), 3,83 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,21 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,78 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,58 (3H, s), 1,35 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 2. 1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-2-ethyl-6-methyl-1H-benz-imidazol-5-karbonitril

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 6-brom-3-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-isopropyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (ze stupně 7). MS (EI) m/z: 412 (M^+) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,02 (1H, s), 7,48 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,95 (1H, s), 3,63 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,03 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,78 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,57 (3H, s), 1,35 (3H, t, J=7,3 Hz).

Stupeň 3. 1-[4-(2-Aminoethyl)fenyl]-2-ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-5-karbonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 2-[4-(6-brom-2-isopropyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylazidu (ze stupně 8). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,49 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,93 (1H, s), 6,60 (2H, br.s), 3,32-3,00 (5H, m), 2,65 (3H, s), 2,48 (3H, s), 1,31 (6H, d, J=6,8 Hz).

Stupeň 4. N-[({2-[4-(5-Kyano-2-ethyl-6-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethyllamino)karbonyl](4-methylbenzensulfoamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z [4-(2-isopropyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethylaminu (ze stupně 9). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,00 (1H, s), 7,72 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,42 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,28-7,32 (4H, m), 6,95(1H, m), 3,56-3,63 (2H, m), 2,96 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,78 (2H, q, J=s), 2,41 (3H, s), 1,34 (3H, t, J=7,5 Hz)

Příklad 301

Dihydrochlorid 2-amino-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu

19.02.04

Stupeň 1. 2-Amino-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin

K míchanému roztoku N-{[(2-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2--pyridinyl)amino]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzen-sulfonamidu (300 mg, 0,66 mmol) v tetrahydrofuranu (6 ml) se přidá roztok BrCN (175 mg, 1,65 mmol). Vzniklá směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti a poté zředí dichlormethanem. Dichlormethanová směs se promyje vodným chloridem sodným. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí preparativní TLC (CH_2Cl_2/MeOH=10/1). Získá se 224 mg (71 %) sloučeniny uvedené v nadpisu. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 10,82 (1H, s), 8,54 (2H, s), 7,79 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,51-7,40 (6H, m), 7,06 (1H, s), 6,91 (1H, t, J=5,5 Hz), 3,29-3,24 (2H, m), 2,80-2,76 (2H, m) (3H, s), 2,36 (3H, s) (3H, s) MS (ESI) m/z: 479 ($[M+H]^+$), 477 ($[M-H]^-$)

Stupeň 2. Dihydrochlorid 2-amino-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4--methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 240 z 2-amino-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4--methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu. MS (ESI) m/z: 479 ($[M+H]^+$), 477 ($[M-H]^-$)

Příklad 302

5,7-Dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-(methylsulfanyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin

Směs N-{[(2-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]-fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu (110 mg,

19.02.04

0,24 mmol), di-2-pyridylthiokarbonátu (68 mg, 0,29 mmol) a tetrahydrofuranu (5 ml) se 3 dny míchá při teplotě místnosti a poté zředí dichlormethanem. Výsledná směs se promyje 0,1M kyselinou chlorovodíkovou a poté vodným chloridem sodným. Organická frakce se vysuší síranem hořečnatým a přefiltruje. Z filtrátu se odstraní rozpouštědlo. Získá se N-[({2-[4-[(5,7--dimethyl-2-sulfanyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]-ethyl}amino)karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu [MS (ESI) m/z: 496 ($[M+H]^+$), 494 ($[M-H]^-$)]. Tato látka se rozpustí v tetrahydrofuranu (2 ml) a ke vzniklému roztoku se při teplotě místnosti přidá 1M methoxid sodný v methanolu (0,49 ml) a methyljodid (45 µl, 0,73 mmol). Po 1 hodině se směs odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí přeparativní TLC (CH_2Cl_2/MeOH=10/1). Získá se 31 mg (25 %) sloučeniny uvedené v nadpisu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,86 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,22-7,16 (4H, m), 6,88 (1H, s), 6,02 (1H, t, J=5,6 Hz), 3,51-3,45 (2H, m), 2,83 (2h, t, J=6,2 Hz), 2,67 (3H, s), 2,62 (3H, s) 2,42 (3H, s), 2,417 (3H, s) MS (ESI) m/z: 510 ($[M+H]^+$), 508 ($[M-H]^-$)

P ř í k l a d 3 0 3

5,7-Dimethyl-2-(methylamino)-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin

Směs N-{[(2-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]-fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu (300 mg, 0,66 mmol), methylisothiokyanátu (56 µl, 0,86 mmol) a tetrahydrofuranu (6 ml) se 3 dny míchá při teplotě místnosti, načež se z ní odstraní rozpouštědlo. Získá se N-{[(2-{4-[(4,6-dimethyl{[(methylamino)karbonothioyl]amino}-2-pyridinyl)amino]-fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamid. [MS (ESI) m/z: 527 ($[M+H]^+$), 525 ($[M-H]^-$)]. Tato sloučenina se rozpustí v MeCN (4 ml) a vzniklý roztok se 20 hodin při 0°C

19.02.04

nechá reagovat s methyljodidem (54 μl). Reakční směs se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí preparativní TLC (EtOAc/EtOH=20/1). Získá se 170 mg (52 %) sloučeniny uvedené v nadpisu. ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ : 7,72 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,24 (4H, d, J=7,9 Hz), 7,15 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,70 (1H, s), 3,28 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,90 (3H, s), 2,72 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,41 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,24 (3H, s) MS (ESI) m/z: 493 ($[M+H]^+$), 491 ($[M-H]^-$)

Příklad 304

Monohydrochlorid 5,7-dimethyl-2-(methylamino)-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 240 z 5,7-dimethyl-2-(methylamino)-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}-fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu. MS (ESI) m/z: 493 ($[M+H]^+$), 491 ($[M-H]^-$)

Příklad 305

N-[5,7-Dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]acetamid

2-Amino-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin (73 mg) se 3 hodiny při teplotě místnosti nechá reagovat s pyridinem (1 ml) a Ac_2O (0,2 ml). Vzniklá směs se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se přečistí preparativní TLC (hexan/aceton, 1/1). Získá se 4 mg (5 %) sloučeniny uvedené v nadpisu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,79 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,34-7,22 (7H, m), 7,04 (1H, s), 6,30 (1H, br.s), 3,51-3,48 (2H, m),

2,87-2,83 (2H, m), 2,66 (3H, s), 2,53 (3H, s), 2,42 (3H, s), MS (ESI) m/z: 521 ($[M+H]^+$), 519 ($[M-H]^-$)

Příklad 306

5,7-Dimethyl-2-(dimethylamino)-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin

K míchanému roztoku 2-amino-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4--methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu (70 mg) v tetrahydrofuranu (1 ml) se při teplotě místnosti přidá hydrid sodný (21 mg, 0,88 mmol). Ke vzniklé směsi se po 10 minutách přidá methyljodid (27 μl). Reakční směs se 2 dny míchá při teplotě místnosti a poté nalije do směsi ledu a vody. Výsledná směs se extrahuje dichlormethanem. Organická frakce se vysuší síranem hořečnatým a přefiltruje. Odpaří se rozpouštědlo a zbytek se přečistí preparativní TLC (CH_2Cl_2/MeOH=10/1). Získá se 27 mg (36 %) sloučeniny uvedené v nadpisu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,86 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,32-7,24 (4H, m), 7,16 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,77 (1H, s), 6,04 (1H, t, J=5,7 Hz), 3,50-3,44 (2H, m), 2,78 (2H, t, J=6,3 Hz), 2,71 (6H, s), 2,55 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,34 (3H, s) MS (ESI) m/z: 507 ($[M+H]^+$), 505 ($[M-H]^-$)

Příklad 307

2-[4-(2-Amino-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-{4-[(4,6-Dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)amino]-fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-{4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2-pyridinyl)-amino]fenyl}ethanolu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,55 (1H, s), 7,89 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,54 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,6

19.02.04

Hz), 7,11 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,54 (1H, s), 4,28 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,88 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,55 (3H, s), 2,43 (6H, s) MS (ESI) m/z: 485 ($[M+H]^+$), 483 ($[M-H]^-$)

Stupeň 2. 2-{4-[(3-Amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]-fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 4 příkladu 1 z 2-{4-[(4,6-dimethyl-3-nitro-2--pyridinyl)amino]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,82 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,25 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,93 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,84 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,66 (1H, s), 4,22 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,77 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,39 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,22 (3H, s). MS (ESI) m/z: 455 ($[M+H]^+$), 453 ($[M-H]^-$)

Stupeň 3. 2-[4-(2-Amino-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin--3-yl)fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 127 z 2-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)-amino]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 7,76 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,42-7,35 (6H, m), 6,78 (1H, s), 6,61 (1H, br.s), 4,22 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,92 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,373 (3H, s), 2,365 (3H, s), MS (ESI) m/z: 480 ($[M+H]^+$), 478 ($[M-H]^-$)

P ř í k l a d 3 0 8

2-{4-[5,7-Dimethyl-2-(methylamino)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3--yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 129 z 2-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)-amino]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu. ^{1}H-NMR (DMDO-d_6) δ : 7,78 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,43-7,33 (7H, m), 6,77 (1H, s), 6,43 (1H, br.s), 4,25 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,93 (2H, t,

J=6,6 Hz), 2,88 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,32 (3H, s). MS (ESI) m/z: 494 ([M+H]$^+$), 492 ([M-H]$^-$)

Příklad 309

2-{4-[5,7-Dimethyl-2-(methylsulfanyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 128 z 2-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)-amino]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,92 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,36-7,22 (6H, m), 6,88 (1H, s), 4,32 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,93 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,72 (3H, s), 2,62 (3H, s), 2,48 (3H, s), 2,41 (3H, s). MS (ESI) m/z: 511 ([M+H]$^+$), 509 ([M-H]$^-$)

Příklad 310

2-{4-[5,7-Dimethyl-2-(methylsulfonyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

K míchanému roztoku 2-{4-[5,7-dimethyl-2-(methylsulfanyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu (100 mg, 0,20 mmol) v kyselině octové (1 ml) se při teplotě místnosti přidá roztok manganistanu draselného (62 mg, 0,39 mol) ve vodě (2 ml). Po 1 hodině se reakční směs nalije do směsi ledu a nasyceného vodného hydrogenuhličitanu sodného. Výsledná směs se extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí preparativní TLC (CH_2Cl_2/MeOH=10/1). Získá se 70 mg (66 %) sloučeniny uvedené v nadpisu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,91 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,47 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,34-7,26 (4H, m), 7,08 (1H, s), 4,35 (2H, t, J=6,7 Hz), 3,45 (3H,s), 2,96 (2H, t, J=6,7 Hz), 2,68 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,42 (3H, s). MS (ESI) m/z: 543 ([M+H]$^+$), 541 ([M-H]$^-$)

19.02.04

Příklad 311

5-Acetyl-2-(methylamino)-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 129 z N-{[(2-{4-[(4-acetyl-2-aminofenyl)amino]-fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,06 (1H, s), 7,75-7,66 (3H, m), 7,38-7,26 (6H, m), 6,89 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,60 (1H, br.s), 3,55 (2H, dd, J=12,5 a 6,6 Hz), 3,08 (3H, s), 2,91 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,61 (3H, s), 2,38 (3H, s). MS (ESI) m/z: 506 ($[M+H]^+$), 504 ($[M-H]^-$)

Příklad 312

2-{4-[6-Chlor-2-(3-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-{4-[6-Chlor-2-(3-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H--benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 138 z 2-(4-{[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethanolu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,70 (1H, dd, J=2,2 a 0,7 Hz), 8,62 (1H, dd, J=4,5 a 1,7 Hz), 8,23 (1H, s), 8,01-7,97 (1H, m), 7,45 (2H, dd, J=6,5 a 2,2 Hz), 7,37-7,24 (7H, t, J=6,6 Hz), 2,99 (2H, t, J=6,6 Hz). MS (ESI) m/z: 418 ($[M+H]^+$), 476 ($[M+CF_3CO_2]^-$)

Stupeň 2. 2-{4-[6-Chlor-2-(3-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H--benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-{4-[6-chlor-2-(3-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanolu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,73 (1H, dd, J=4,9 a 1,8 Hz), 8,40-8,36 (1H, m), 8,23 (1H, s), 7,91 (1H, dd, J=2,2 a 0,7 Hz), 7,84-7,80 (2H, m), 7,49-

19.02.04

7,43 (2H, m), 7,31-7,17 (6H m), 4,44 (2H, t, J=6,2 Hz), 3,02 (2H, t, J=6,2 Hz), 2,41 (3H, s). MS (ESI) m/z: 615 ($[M+H]^+$), 613 ($[M-H]^-$)

Příklad 313

2-{4-[6-Chlor-2-(4-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-{4-[6-Chlor-2-(4-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 138 z 2-(4-{[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethanolu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,60 (2H, dd, J=4,6 a 1,7 Hz), 8,25 (1H, s), 7,49-7,44 (4H, m), 7,37 (1H, s), 7,27-7,23 (2H, m), 4,00 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,02 (2H, t, J=6,4 Hz). MS (ESI) m/z: 418 ($[M+H]^+$), 476 ($[M+CF_3CO_2]^-$)

Stupeň 2. 2-{4-[6-Chlor-2-(4-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-{4-[6-chlor-2-(4-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanolu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,60 (2H, dd, J=4,8 a 1,5 Hz), 8,27 (1H, s), 7,89 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,44-7,18 (9H, m), 4,39 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,03 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,40 (3H, s). MS (ESI) m/z: 615 ($[M+H]^+$), 613 ($[M-H]^-$)

Příklad 314

2-{4-[6-Chlor-2-(2-methylfenyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-{4-[6-Chlor-2-(2-methylfenyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanol

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 138 z 2-(4-{[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethanolu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,22 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,33-7,10 (8H, m), 3,89 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,89 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,20 (3H, s). MS (ESI) m/z: 431 ($[M+H]^+$)

Stupeň 2. 2-{4-[6-Chlor-2-(2-methylfenyl)-5-(trifluormethyl)--1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-{4-[6-chlor-2-(2-methylfenyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanolu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,24 (1H, s), 7,78 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,46 (1H, s), 7,35-7,09 (8H, m), 7,00 (2H, d, J=8,4 Hz), 4,27 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,88 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,41 (3H, s). MS (ESI) m/z: 628 ($[M+H]^+$), 489 ($[M+CH_3CO_2]^-$)

P ř í k l a d 3 1 5

2-{4-[6-Chlor-2-(1,3-thiazol-2-yl)-5-(trifluormethyl)-1H--benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-{4-[6-Chlor-2-(1,3-thiazol-2-yl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 138 z 2-(4-{[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethanolu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,23 (1H, s), 7,75 (1H, d, J=3,1 Hz), 7,47-7,45 (3H, m), 7,36-7,27 (3H, m), 3,99 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,03 (2H, t, J=6,4 Hz). MS (ESI) m/z: 424 ($[M+H]^+$), 482 ($[M+CH_3CO_2]^-$)

Stupeň 2. 2-{4-[6-Chlor-2-(1,3-thiazol-2-yl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-{4-[6-chlor-2-(1,3-thiazol-2-yl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanolu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,23 (1H, s), 7,91 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,74 (1H, d, J=3,1 Hz), 7,46 (1H, d, J=3,1 Hz), 7,38-7,26 (7H, m), 4,40 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,04 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,42 (3H, s). MS (ESI) m/z: 621 ($[M+H]^+$), 619 ($[M-H]^-$)

Příklad 316

2-{4-[6-Chlor-2-(1H-imidazol-4-yl)-5-(trifluormethyl)-1H--benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-{4-[6-chlor-2-(1H-imidazol-4-yl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 138 z 2-(4-{[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethanolu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ : 8,09 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,50 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,25 (1H, s), 6,91 (1H, s), 3,93 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,00 (2H, t, J=6,4 Hz). MS (ESI) m/z: 407 ($[M+H]^+$), 405 ($[M-H]^-$)

Stupeň 2. 2-{4-[6-Chlor-2-(1H-imidazol-4-yl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-{4-[6-chlor-2-(1H-imidazol-4-yl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanolu. MS (ESI) m/z: 604 ($[M+H]^+$), 602 ($[M-H]^-$)

Příklad 317

2-[4-(5,6-Dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

19.02.04

Stupeň 1. 4-(2-Hydroxyethyl)fenylboronová kyselina

K míchanému roztoku 4-bromfenethylalkoholu (5,00 g, 24,9 mmol) v tetrahydrofuranu (80 ml) se během 30 minut při -78°C přidá roztok 1,5M n-butyllithia v hexanu (39,8 ml, 59,7 mmol). Po 1 hodině se ke vzniklé směsi při -78°C pomalu přidá roztok $B(O^iPr)_3$ (8,61 ml, 37,3 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml). Výsledná směs se nechá zahřát na teplotu místnosti a 1 hodinu uvádí do styku se 2M kyselinou chlorovodíkovou (100 ml). Výsledná směs se extrahuje dichlormethanem, vysuší síranem hořečnatým a přefiltruje. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu (20:1) jako elučního činidla. Získá se 2,61 g (63 %) sloučeniny uvedené v nadpisu. ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ : 7,64-7,48 (2H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 3,70 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,77 (2H, t, J=7,2 Hz). MS (ESI) m/z: 165 ($[M-H]^-$)

Stupeň 2. 4-{2-[({[(4-Methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)-oxy]ethyl}fenylboronová kyselina

4-(2-hydroxyethyl)fenylboronová kyselina (1,00 g, 6,02 mmol) se 2 hodiny při teplotě místnosti uvádí do styku s pTsNCO (1,01 ml, 6,63 mmol) a pyridinem (90 ml). Výsledná směs se nalije do směsi ledu a 2M kyseliny chlorovodíkové a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a přefiltruje. Z filtrátu se odstraní rozpouštědlo a zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu (20:1) jako elučního činidla. Získá se 2,20 g (kvant.) sloučeniny uvedené v nadpisu. ^{1}H-NMR (DMSO-d_3) δ : 11,95 (1H, br.s), 7,97 (1H, s), 7,75-7,67 (2H, m), 7,40 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,13 (2H, d, J=7,7 Hz), 4,18 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,81 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,40 (3H, s). MS (ESI) m/z: 381 ($[M+NH_4]^+$), 362 ($[M-H]^-$)

19.02.04

Stupeň 3. 2-[4-(5,6-Dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethyl--(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Směs 4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)-oxy]ethyl}fenylboronové kyseliny (100 mg, 0,28 mmol), 5,6-dimethylbenzimidazolu (40 mg, 0,28 mmol), $Cu(OAc)_2$ (60 mg, 0,33 mmol), triethylaminu (115 µl, 0,83 mmol), MS4A (100 mg) a dichlormethanu (4 ml) se 1 týden míchá při teplotě místnosti a poté přefiltruje přes celitové lože. Filtrát se zředí dichlormethanem a dichlormethanová směs se promyje vodou. Organická frakce se vysuší síranem hořečnatým a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí preparativní TLC (CH_2Cl_2/MeOH=10/1). Získá se 28 mg (22 %) sloučeniny uvedené v nadpisu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,82 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,72 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,33 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,12 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,07 (1H, s), 7,01 (2H, d, J=8,4 Hz), 4,39 (2H, t, J=6,1 Hz), 2,94 (2H, t, J=6,1 Hz), 2,42 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,26 (3H, s). MS (ESI) m/z: 464 ($[M+H]^+$), 462 ($[M-H]^-$)

Příklad 318

6-Chlor-5-kyano-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenylsulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 6-Chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-karbonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 6-chlor-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-1H-benzimidazol-5-karbonitrilu (z příkladu 111, stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,07 (1H, s), 7,50 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,19 (1H, s), 3,83 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,22 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,37 (3H, t, J-7,5 Hz).

19.02.04

Stupeň 2. 1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-6-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-karbonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 6-chlor-1-[4-(2-chlorethyl)-fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-karbonitrilu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,07 (1H, s), 7,49 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,18 (1H, s), 3,64 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,04 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 3. 1-[4-(2-Aminoethyl)fenyl]-6-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-karbonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z 1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-6--chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-karbonitrilu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,06 (1H, s), 7,46 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,26 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,19 (1H, s), 3,09 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,89 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 4. 6-Chlor-5-kyano-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 1-[4-(2-aminoethyl)fenyl]-6--chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-karbonitrilu (ze stupně 3). Teplota tání: 219 až 224°C; IR (KBr) ν: 3388, 2229, 1708, 1618, 1514, 1466, 1344, 1161, 1089 cm^{-1}. MS (ESI) m/z 522 $(M+H)^+$, 520 $(M-H)^-$; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 8,38 (1H, s), 7,77 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,31-7,49 (6H, m), 7,32 (1H, s), 6,53 (1H, br.s), 3,26-3,28 (2H, m), 2,69-2,81 (4H, m), 2,35 (3H, s), 1,25 (3H, t, J=7,6 Hz).

Příklad 319

19.02.04

6-Chlor-5-(dimethylamino)-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. N-{6-Chlor-1-]4-(2-chlorethyl)fenyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}-N,N-dimethylamin

Směs 6-chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-ylaminu (z příkladu 110, stupně 6, 100 mg, 0,3 mmol) a tetrahydroboritanu sodného (153 mg, 4 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) se při 0°C přidá směs 38% formaldehydu (0,5 ml, 5,6 mmol) a 3M vodné kyseliny chlorovodíkové (0,4 ml, 0,12 mmol). Vzniklá směs se 5 hodin míchá při teplotě místnosti a poté nalije do vody. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (100 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem sodným a odstraní se z ní rozpouštědlo. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi hexanu a ethylacetátu (1:2) jako elučního činidla. Získá se 48 mg (46 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky. MS (EI) m/z: 361 (M^+.) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,54 (1H, s), 7,44 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,13 (1H, s), 3,82 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,19 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,82 (6H, s), 2,75 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 2. N-{1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-6-chlor-2-ethyl-1H--benzimidazol-5-yl}-N,N-dimethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z N-{6-chlor-1-[4-(2-chlorethyl)-fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}-N,N-dimethylaminu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,54 (1H, s), 7,43 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,12 (1H, s), 3,62 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,82 (6H, s), 2,75 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,34 (2H, t, J=7,6 Hz).

19.02.04

Stupeň 3. N-{1-[4-(2-aminoethyl)fenyl]-6-chlor-2-ethyl-1H--benzimidazol-5-yl}-N,N-dimethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z N-{1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-6--chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}-N,N-dimethylaminu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,54 (1H, s), 7,41 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,13 (1H, s), 3,08 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,87 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,82 (6H, s), 2,75 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 4. 6-Chlor-5-(dimethylamino)-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4--methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H--benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z N-{1-[4-(2-aminoethyl)fenyl]-6--chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}-N,N-dimethylaminu (ze stupně 3). Teplota tání: 108 až 114°C. MS (ESI) m/z: 540 (MH^+), 538 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,73 (2H, d,=8,0 Hz), 7,54 (1H, s), 7,25-7,39 (6H, m), 7,11 (1H, s), 6,73 (1H, br.s), 3,58 (2H, q, J=6,9 Hz), 2,94 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,71-2,82 (8H, m), 2,40 (3H, s), 1,33 (3H, t, J=7,6 Hz).

P ř í k l a d 3 2 0

6-Chlor-2-ethyl-5-(methylamino)-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 6-Chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-ylformamid

Roztok acetanhydridu (0,14 ml) v tetrahydrofuranu (5 ml) se při 0°C pod atmosférou dusíku smísí s kyselinou mravenčí (0,06 ml, 1,65 mmol). Výsledná směs se 2 hodiny míchá při 60°C, poté znovu ochladí na 0°C a smísí s 6-chlor-1-[4-(2--chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-ylaminem (z

19.02.04

příkladu 110, stupně 6, 100 mg, 0,3 mmol) v tetrahydrofuranu (2 ml). Výsledná směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Těkavá složka se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v ethylacetátu (100 ml). Organická vrstva se promyje 2M vodným hydroxidem sodným (50 ml) a vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní a surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi hexanu a ethylacetátu (1:10) jako elučního činidla. Získá se 68 mg (67 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle žluté pevné látky. MS (EI) m/z: 361 (M^+) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,53-8,76 (1H, br.s), 7,66 (1H, s), 7,44-7,48 (2H, m), 7,26-7,31 (2H, m), 7,18 (1H, s), 3,83 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,20 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,78 (2H, q, J=7,4 Hz), 1,32-1,39 (3H, m).

Stupeň 2. N-{6-Chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H--benzimidazol-5-yl}-N-methylamin

Roztok (6-chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H--benzimidazol-5-ylformamidu (ze stupně 1, 112 mg, 0,3 mmol) v tetrahydrofuranu (15 ml) se pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti smísí s Me_2S BH_3 (0,07 ml, 0,77 mmol). Výsledná směs se 1 hodinu zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí na teplotu místnosti a přidá se k ní methanol (3 ml) a 2M vodná kyselina chlorovodíková (12 ml). Vzniklá směs se 30 minut míchá při 70°C. Těkavá složka se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v ethylacetátu (100 ml). Organická vrstva se promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným (50 ml) a vodným chloridem sodným (50 ml) a vysuší síranem sodným. Po odstranění rozpouštědla se surový produkt přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi hexanu a ethylacetátu (1:4) jako elučního činidla. Získá se 93 mg (87 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky. MS (EI) m/z: 347 (M^+) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,42 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,04 (1H, s), 7,03 (1H, s), 3,81 (2H, t, J=6,9 Hz),

19.02.04

3,18 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,95 (3H, s), 2,75 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 3. N-{1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-6-chlor-2-ethyl-1H--benzimidazol-5-yl}-N-methylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z N-{6-chlor-1-[4-(2-chlorethyl)-fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}methylaminu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,42 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,04-7,03 (2H, m), 4,19 (1H, br.s), 3,61 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,95 (3H, s), 2,75 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,33 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 4. N-{1-[4-(2-Aminoethyl)fenyl]-6-chlor-2-ethyl-1H--benzimidazol-5-yl}-N-methylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z N-{1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-6--chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}methylaminu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,39 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,25 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,06 (1H, s), 7,03 (1H, s), 3,64 (2H, br.s), 3,15 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,94-2,99 (5H, m), 2,73 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,32 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 5. 6-Chlor-2-ethyl-5-(methylamino)-1-(4-{2-[({[(4--methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H--benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z N-{1-[4-(2-aminoethyl)fenyl]-6--chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}methylaminu (ze stupně 4). Teplota tání: 95 až 100°C. MS (ESI) m/z: 526(MH^+), 524($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,73 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,23-7,36 (7H, m), 7,03 (1H, s), 3,57 (2H, t, J=6,6 Hz), Hz), 2,89-2,94 (5H, m), 2,73 (2H, q, J=7,4 Hz), 1,32 (3H, t, J=7,4 Hz).

19.02.04

Příklad 321

4-Kyano-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 3-Chlor-2-nitrobenzamid

Směs 3-chlor-2-nitrobenzoové kyseliny (1 g, 4,9 mmol) a thionylchloridu (9 ml) se 1 hodinu míchá při 80°C. Thionylchlorid se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v dichlormethanu (15 ml). Výsledná směs se ochladí na 0°C a přikape se k ní 30% vodný amoniak (2 ml). Vzniklá směs se 25 minut míchá při 0°C, poté nalije do vody a vodná směs se extrahuje ethylacetátem (300 ml). Organická vrstva se promyje nasyceným vodným uhličitanem sodným (100 ml) a vodným chloridem sodným (100 ml). Organická fáze se vysuší síranem sodným a zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se 1,2 g (kvant.) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle oranžové pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,68-7,92 (3H, m).

Stupeň 2. 3-Chlor-2-nitrobenzonitril

Roztok 3-chlor-2-nitrobenzamidu (ze stupně 1, 1,2 g, 4,9 mmol) v dimethylformamidu (8 ml) se při teplotě místnosti po kapkách smísí s thionylchloridem (2 ml, 24,8 mmol) v dimethylformamidu (3 ml). Výsledná směs se 2,5 hodiny míchá při 120°C a poté nalije do směsi ledu a vody. Vzniká směs se extrahuje ethylacetátem (200 ml). Organická vrstva se promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným (100 ml) a vodným chloridem sodným (100 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi hexanu a ethylacetátu (3:1/1:2) jako elučního činidla. Získá se 1 g (kvant.) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle žluté pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,61-7,68 (1H, m), 7,74-7,78 (2H, m).

19.02.04

Stupeň 3. 2-[4-(3-Kyano-2-nitroanilino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 3-chlor-2-nitrobenzonitrilu (ze stupně 2) a 4-aminofenylethylalkoholu. MS (EI) m/z: 283 (M^+) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,37 (1H, br.s), 7,15-7,41 (7H, m), 3,91 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,91 (2H, t, J=6,4 Hz).

Stupeň 4. 2-Amino-3-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]benzonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 40 z 2-[4-(3-kyano-2-nitroanilino)-fenyl]ethanolu (ze stupně 3). MS (EI) m/z: 253 (M^+) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,22-7,28 (2H, m), 7,10 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,69-6,75 (3H, m), 5,13 (1H, br.s), 4,54 (2H, br.s), 3,84 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,80 (2H, t, J=6,4 Hz).

Stupeň 5. 2-[4-(4-Kyano-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]-ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-amino-3-[4-(2-hydroxyethyl)-anilino]benzonitrilu (ze stupně 4). TLC, Rf=0,6, hexan:ethylacetát (1:1).

Stupeň 6. 2-Ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-1H-benzimidazol--4-karbonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(4-kyano-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 5). MS (EI) m/z: 291 (M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,58 (1H, d, J=6,3 Hz), 7,49 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,19-7,32 (4H, m), 4,01 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,02 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,86 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,6 Hz).

19.02.04

Stupeň 7. 1-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-4--karbonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)-fenyl]-1H-benzimidazol-4-karbonitrilu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 7,72 (1H, dd, J=1,2 Hz, 7,4 Hz), 7,51-7,60 (4H, m), 7,30-7,42 (2H, m), 3,97 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,18 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,26 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 8. 1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-4--karbonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2--ethyl-1H-benzimidazol-4-karbonitrilu (ze stupně 7). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,59 (1H, dd, J=1,2 Hz, 7,3 Hz), 7,48 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,19-7,32 (4H, m), 3,63 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,03 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,84 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,31 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 9. 1-[4-(2-Aminoethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-4--karbonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z 1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-2--ethyl-1H-benzimidazol-4-karbonitrilu (ze stupně 8). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,58 (1H, dd, J=1,3 Hz, 7,4 Hz), 7,44 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,19-7,32 (4H, m), 3,08 (2H, t, J=6,7 Hz), 2,81-2,93 (4H, m), 1,33 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 10. 4-Kyano-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 1-[4-(2-aminoethyl)fenyl]-2--ethyl-1H-benzimidazol-4-karbonitrilu (ze stupně 9). Teplota tání: 95 až 103°C. IR (KBr) v: 2225, 1676, 1516, 1433, 1340,

1161, 1091, 794, 663 cm^{-1}. MS (ESI) m/z : 488 (MH^+), 486 ($[M-H]^-$). ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,72 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,59 (1H, d, J=7,0 Hz), 7,42 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,18-7,32 (6H, m), 6,72 (1H, br.s), 3,57 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,96 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,85 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,41 (3H, s), 1,33 (3H, t, J=7,6 Hz).

Příklad 322

2-Ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-4-karboxamid

Stupeň 1. 2-Ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-4-karboxamid

K míchané suspenzi 2-{4-[(3-amino-4,6-dimethyl-2-pyridinyl)amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 4, 820 mg, 3,3 mmol) v toluenu (30 ml) se při 0°C přikape propionylchlorid (630 mg, 6,8 mmol). Reakční směs se 1,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí a nalije do vody (50 ml). Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (100 ml). Organická vrstva se promyje 2M vodným hydroxidem sodným (50 ml) a vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem sodným a za sníženého tlaku se z ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu (20 ml) a methanolu (20 ml). Vzniklá směs se smísí se 4M vodným hydroxidem lithným (10 ml). Výsledná směs se 14 hodin míchá při teplotě místnosti a poté odpaří. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu (100 ml). Ethylacetátový roztok se promyje vodou (50 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (50 ml) a vysuší síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi hexanu a ethylacetátu (1:2/1:5/0:1) jako elučního činidla. Získá se 260 mg (26 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky. MS (EI) m/z: 309 (M^+) ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,81 (1H, br.s), 8,13 (1H, dd, J=2,0 Hz, 7,0 Hz), 7,47 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,25-7,31 (4H, m), 5,99 (1H, br.s), 4,00 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,01

19.02.04

(2H, t, J=6,4 Hz), 2,82 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,37 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 2. 1-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-4--karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-[4-(6-chlor-2-ethyl-5-nitro-1H--benzimidazol-1-yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 1) ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 9,29 (1H, br.s), 7,81-7,91 (1H, m), 7,79 (1H, br.s), 7,49-7,60 (4H, m), 7,24-7,33 (2H, m), 3,97 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,18 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,27 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 3. 1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-4--karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 6-chlor-1-[4-(2-chlorethyl)-fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-karboxamidu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 9,29 (1H, br.s), 7,89 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,79 (1H, br.s), 7,51-7,59 (4H, m), 7,22-7,33 (2H, m), 3,68 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,27 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 4. 1-[4-(2-Aminoethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-4--karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z 1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-6--chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-karboxamidu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 9,30 (1H, br.s), 7,89 (1H, d, J=6,5 Hz), 7,81 (1H, br.s), 7,48-7,49 (4H, m), 7,26-7,30 (2H, m), 2,77-2,89 (6H, m), 1,28 (3H, t, J=6,4 Hz).

Stupeň 5. 2-Ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-4-karboxamid

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 1-[4-(2-aminoethyl)fenyl]-6--chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-karboxamidu (ze stupně 4). Teplota tání: 208 až 214°C. IR (KBr) v: 3336, 1664, 1589, 1508, 1406, 1342, 1168, 976 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 506 (MH^+), 504 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 9,29 (1H, br.s), 7,89 (1H, dd, J=1,3 Hz, 7,2 Hz), 7,75-7,79 (3H, m), 7,22-7,49 (8H, m), 6,54 (1H, br.s), 2,75-2,83 (4H, m), 2,35 (3H, s), 1,27 (3H, t, J=7,4 Hz).

Příklad 323

6-Chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 1,5-Dichlor-2-(methylsulfinyl)-4-nitrobenzen

Směs (2,4-dichlorfenyl)methylsulfonu (Ono Mitsunori, Nakamura Yoshisada, Sato Shingo, Itoh Isamu, Chem. Lett, 1988, 395-398; 3,33 g, 16 mmol) a kyseliny sírové (koncentrované, 14 ml) se za chlazení v ledové lázni po kapkách smísí se směsí kyseliny sírové (4 ml) a kyseliny dusičné (dýmavé, 2 ml). Výsledná směs se 1 hodinu míchá při 55°C, poté nalije do směsi ledu a vody a zneutralizuje 6M vodným hydroxidem sodným. Vzniklá směs se extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se z ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi hexanu a ethylacetátu (2:1/1:1) jako elučního činidla. Získají se 3 g (74 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,45 (1H, s), 7,65 (1H, s), 2,89 (3H, s).

Stupeň 2. 1,5-Dichlor-2-(methylsulfonyl)-4-nitrobenzen

Roztok 1,5-dichlor-2-(methylsulfinyl)-4-nitrobenzenu (1,0 g, 3,9 mmol) v dichlormethanu (50 ml) se smísí s 3-chlorper-

19.02.04

oxybenzoovou kyselinou (1,7 g, 9,8 mmol). Vzniklá směs se 3 hodiny míchá pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti a poté smísí s nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným (20 ml). Výsledná směs se extrahuje dichlormethanem (50 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi hexanu a ethylacetátu (2:1) jako elučního činidla. Získá se 1 g (100 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky. MS (EI) m/z: 269 (M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,68 (1H, s), 7,81 (1H, s), 3,30 (3H, s).

Stupeň 3. 2-{4-[5-Chlor-4-(methylsulfonyl)-2-nitroanilino]-fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 1,5-dichlor-2-(methylsulfonyl)-4--nitrobenzenu a 4-aminofenylethylalkoholu (ze stupně 2). MS (EI) m/z: 370 (M^+) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,81 (1H, br.s), 8,99 (1H, s), 7,39 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,18 (1H, s), 3,94 (2H, t, J=6,2 Hz), 3,25 (3H, s), 2,95 (2H, t, J=6,2 Hz).

Stupeň 4. 2-{4-[2-Amino-5-chlor-4-(methylsulfonyl)anilino]-fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 40 z 2-{4-[5-chlor-4-(methylsulfonyl)-2-nitroanilino]fenyl}ethanolu (ze stupně 3). MS (EI) m/z: 340(M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,50 (1H, s), 7,22 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,15 (1H, s), 7,00 (2H, d, J=8,4 Hz), 5,71 (1H, br.s), 3,88 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,67 (2H, br.s), 3,22 (3H, s), 2,86 (2H, t, J=6,4 Hz).

Stupeň 5. 2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylpropionát

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-{4-[2-amino-5-chlor-4-(methylsulfonyl)anilino]fenyl}ethanolu (ze stupně 4). TLC, Rf=0,7, hexan:ethylacetát (1:2).

Stupeň 6. 2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylpropionátu (ze stupně 5). MS (EI) m/z: 378 (M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,60 (1H, s), 7,52 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,10 (1H, s), 3,97-4,04 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,03 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 7. 6-Chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-ylmethylsulfon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanolu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,62 (1H, s), 7,50 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,24 (1H, s), 3,83 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,29 (3H, s), 3,22 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,37 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 8. 1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-6-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-ylmethylsulfon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 6-chlor-1-[4-(2-chlorethyl)-fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-ylmethylsulfonu (ze stupně 7). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,62 (1H, s), 7,50 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,25 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,23 (1H, s), 3,64 (2H, t, J=6,9 Hz),

19.02.04

3,29 (3H, s), 3,04 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 9. 2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z 1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-6--chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-ylmethylsulfonu (ze stupně 8). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,61 (1H, s), 7,47 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,24 (1H, s), 3,29 (3H, s), 3,10 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,90 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,37 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 10. 6-Chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-5-(methylsulfonyl)--1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanaminu (ze stupně 9). Teplota tání: 105 až 118°C. IR (KBr) ν: 2879, 1676, 1518, 1458, 1309, 1142, 1089, 993 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 575 (MH^+), 573 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,59 (1H, s), 7,75 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,43 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,29-7,33 (4H, m), 7,21 (1H, s), 6,69 (1H, br.s), 3,55-3,62 (2H, m), 3,29 (3H, s), 2,96 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,80 (3H, q, J=7,5 Hz), 2,41 (3H, s), 1,34 (3H, t, J=7,5 Hz).

Příklad 324

Sodná sůl 6-chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-5-(methylsulfonyl)-1H--benzimidazolu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 6-chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methyl-

19.02.04

fenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazolu (z příkladu 323). Teplota tání: 175 až 183°C. IR (KBr) v: 3375, 1604, 1516, 1458, 1139, 1083, 993 cm^{-1}.

Příklad 325

2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanolu (z příkladu 323, stupně 6). Teplota tání: 105 až 110°C. IR (KBr) v: 1751, 1517, 1458, 1309, 1163, 1141, 1089 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 576 (MH^+), 574 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,60 (1H, s), 7,91-7,94 (2H, m), 7,21-7,43 (7H, m), 4,40 (2H, br.s), 3,31 (3H, s), 3,05 (2H, br.s), 2,78-2,81 (2H, m), 2,44 (3H, s), 1,33 (3H, t, J=7,6 Hz).

Příklad 326

5-(Aminosulfonyl)-6-chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol

Stupeň 1. 2,4-Dichlor-5-nitrobenzensulfonylchlorid

2,4-Dichlornitrobenzen (10 g, 52 mmol) se za chlazení v ledové lázni přikape $ClSO_3H$ (8 ml, 120 mmol). Vzniklá směs se 26 hodin míchá při 130°C, poté ochladí na teplotu místnosti a nalije do směsi ledu a vody. Vzniklá sraženina se odfiltruje a vysuší za sníženého tlaku. Získá se 9 g (60 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě hnědé pevné látky. MS (EI) m/z: 290 (M^+) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,70 (1H, s), 7,90 (1H, s).

19.02.04

Stupeň 2. N-(terc-Butyl)-2,4-dichlor-5-nitrobenzensulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 87 z 2,4-dichlor-5-nitrobenzensulfonylchloridu (ze stupně 1) a terc-butylaminu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,65 (1H, s), 7,74 (1H, s), 5,01 (1H, br.s), 1,27 (9H, s).

Stupeň 3. N-(terc-Butyl)-2-chlor-4-[4-(2-hydroxyethyl)-anilino]-5-nitrobenzensulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 162 z N-(terc-butyl)-2,4-dichlor-5--nitrobenzensulfonamidu a 4-aminofenylethylalkoholu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,72 (1H, br.s), 8,95 (1H, s), 7,37 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,24 (2H, d,J=8,3 Hz), 7,17 (1H, s), 4,79 (1H, br.s), 3,90-3,96 (2H, m), 2,94 (2H, t, J=6,4 Hz), 1,26 (9H, s).

Stupeň 4. 5-Amino-N-(terc-butyl)-2-chlor-4-[4-(2-hydroxy-ethyl)anilino]benzensulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 40 z N-(terc-butyl)-2-chlor-4-[4-(2--hydroxyethyl)anilino]-5-nitrobenzensulfonamidu (ze stupně 3). MS (EI) m/z: 397 (M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,51 (1H, s), 7,20 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,14 (1H, s), 6,95 (2H, d, J=8,4 Hz), 5,22 (1H, br.s), 4,89 (1H, br.s), 3,87 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,85 (2H, t, J=6,4 Hz), 1,23 (9H, s).

Stupeň 5. 2-[4-(6-Chlor-2-ethyl-5-nitro-1H-benzimidazol-1--yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 5-amino-N-(terc-butyl)-2-chlor-4--[4-(2-hydroxyethyl)anilino]benzensulfonamidu (ze stupně 4). TLC, Rf=0,8, hexan:ethylacetát (1:2).

19.02.04

Stupeň 6. N-(terc-Butyl)-6-chlor-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-1H-benzimidazol-5-sulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(6-chlor-2-ethyl-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,57 (1H, s), 7,49 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,20 (1H, s), 4,98 (1H, br.s), 4,00 (2H, br.s), 3,02 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,37 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,21 (9H, s).

Stupeň 7. N-(terc-Butyl)-6-chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-sulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z N-(terc-butyl)-6-chlor-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-1H-benzimidazol-5-sulfonamidu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,58 (1H, s), 7,49 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,19 (1H, s), 4,96 (1H, br.s), 3,83 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,21 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,37 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,22 (9H, s).

Stupeň 8. 1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-N-(terc-butyl)-6-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-sulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z N-(terc-butyl)-6-chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-sulfonamidu (ze stupně 7). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ :8,57 (1H, s), 7,48 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,19 (1H, s), 4,96 (1H, br.s), 3,63 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,03 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,4 Hz), 1,37 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,21 (9H, s).

Stupeň 9. 1-[4-(2-Aminoethyl)fenyl]-N-(terc-butyl)-6-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-sulfonamid

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z 1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-N--(terc-butyl)-6-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-sulfonamidu (ze stupně 8). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,57 (1H, s), 7,44 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,20 (1H, s), 5,03 (1H, br.s), 3,09 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,89 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,37 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,22 (9H, s).

Stupeň 10. 5-[(terc-Butylamino)sulfonyl]-6-chlor-2-ethyl-1-(4--{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}-fenyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 1-[4-(2-aminoethyl)fenyl]-N--(terc-butyl)-6-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-sulfonamidu (ze stupně 9). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,54 (1H, s), 7,78 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,41 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,23 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,16 (1H, s), 6,61 (1H, br.s), 5,21 (1H, br.s), 3,54-3,60 (2H, m), 2,95 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,78 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,41 (3H, s), 1,35 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,21 (9H, s).

Stupeň 11. 5-(Aminosulfonyl)-6-chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4--methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H--benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 88 z 5-[(terc-butylamino)sulfonyl]-6--chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu (ze stupně 9). Teplota tání: 163 až 170°C. IR (KBr) ν: 1676, 1517, 1400, 1340, 1159, 1089, 995 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 576 (MH^+), 574 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 8,25 (1H, s), 7,77 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,55 (2H, br.s), 7,37-7,48 (6H, m), 7,20 (1H, s), 6,54

19.02.04

(1H, br.s), 3,27 (2H, br.s), 2,71-2,81 (4H, m), 2,34 (3H, s), 1,23 (3H, t, J=7,6 Hz).

Příklad 327

2-{4-[5-(Aminosulfonyl)-6-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl]-fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-(4-{5-[(terc-Butylamino)sulfonyl]-6-chlor-2-ethyl--1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z N-(terc-butyl)-6-chlor-2-ethyl-1-[4-(2--hydroxyethyl)fenyl]-1H-benzimidazol-5-sulfonamidu (z příkladu 326, stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,58 (1H, s), 7,93 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,33-7,39 (4H, m), 7,20 (2H, d, J= asi 8,2 Hz), 7,16 (1H, s), 5,07 (1H, br.s), 4,38 (2H, t, J=6,2 Hz), 3,03 (2H, t,J=6,2 Hz), 2,78 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,44 (3H, s), 1,35 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,21 (9H, s).

Stupeň 2. 2-{4-[5-(Aminosulfonyl)-6-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 88 z 2-(4-{5-[(terc-butylamino)-sulfonyl]-6-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl}fenyl)ethyl-(4--methylfenyl)sulfonylkarbamátu (ze stupně 1). Teplota tání: 110 až 115°C. IR (KBr) ν: 1676, 1517, 1400, 1340, 1159, 1089, 995 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 576 (MH^+), 574 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 8,25 (1H, s), 7,76 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,55 (2H, br.s), 7,47 (4H, s), 7,41 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,20 (1H, s), 4,29 (2H, t, L=6,6 Hz), 2,96 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,75 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,35 (3H, s), 1,24 (3H, t, J=7,5 Hz).

Příklad 328

19.02.04

2-[4-(6-Chlor-5-kyano-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-[4-(6-Chlor-5-kyano-2-ethyl-1H-benzimidazol-1--yl)fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 6-chlor-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)-fenyl]-1H-benzimidazol-5-karbonitrilu (z příkladu 111 , stupně 4). Teplota tání: 85 až 98°C. IR (KBr) v: 1747, 1618, 1517, 1465, 1348, 1290, 1163, 1089 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 523 (MH^+), 521 ($[M-H]^-$) ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,07 (1H, s), 7,92 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,40 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,25 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,17 (1H, s), 4,39 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,04 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,78 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,44 (3H, s), 1,35 (3H, t, J=7,6 Hz).

Příklad 329

N-[({2-[4-(5-Kyano-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethyl}amino)karbonyl]-4-methylbenzensulfonamid

Stupeň 1. 4-Kyano-3,5-dimethyl-2-nitrofenyltrifluormethan-sulfonát

K roztoku 4-hydroxy-2,6-dimethyl-3-nitrobenzonitrilu (v.Auwers; Saurwein; Fortsch. Ch. Phys.; 18; svazek 2, s. 23; 2,6 g, 13,4 mmol) v dichlormethanu (150 ml) se při 0°C přidá anhydrid trifluormethansulfonové kyseliny (3,4 ml, 20 mmol) a pyridin (1,5 ml, 20 mmol). Výsledná směs se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti a poté nalije do vody. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (100 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem sodným a odstraní se z ní rozpouštědlo. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi hexanu a ethylacetátu (2:1). Získají se 3 g (69 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle žluté pevné látky. MS (EI) m/z: 324

19.02.04

(M+) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,34 (1H, s), 2,68 (3H, s), 2,61 (3H, s).

Stupeň 2. 2-{4-[(4-Kyano-3,5-dimethyl-2-nitrofenyl)amino]-fenyl}ethylacetát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 4-kyano-3,5-dimethyl-2-nitrofenyltrifluormethansulfonátu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,08 (1H, br.s), 7,27 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,15 (2H, d, J=8,4 Hz), 4,30 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,96 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,65 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,05 (3H, s).

Stupeň 3. 2-{4-[(4-Kyano-3,5-dimethyl-2-nitrofenyl)amino]-fenyl}ethylacetát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 6 z 2-{4-[(4-kyano-3,5-dimethyl-2--nitrofenyl)amino]fenyl}ethylacetátu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,14 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,85-6,89 (3H, m), 5,50 (1H, br.s), 4,26 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,54 (2H, br.s), 2,89 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,41 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,05 (3H, s).

Stupeň 4. 2-[4-(5-Kyano-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol--1-yl)fenyl]ethylacetát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-{4-[(4-kyano-3,5-dimethyl-2--nitrofenyl)amino]fenyl}ethylacetátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,45-7,47 (2H, m), 7,26-7,29 (2H, m), 6,79 (1H, br.s), 4,37 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,08 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,83-2,89 (5H, m), 2,56 (3H, s), 2,09 (3H, s), 1,28 (3H, br.s).

Stupeň 5. 2-Ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-4,6-dimethyl-1H--benzimidazol-5-karbonitril

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(5-kyano-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylacetátu (ze stupně 4). MS (EI) m/z: 319 (M+) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,40-7,51 (4H, m), 6,93 (1H, s), 3,68-3,75 (2H, m), 2,85 (2H, t, J=6,7 Hz), 2,68-2,76 (5H, m), 2,50 (3H, s), 1,22 (3H, t, J=7,4 Hz).

Stupeň 6. 1-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H--benzimidazol-5-karbonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)-fenyl]-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol-5-karbonitrilu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,45 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,79 (1H, s), 3,83 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,21 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,88 (3H, s), 2,81 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,55 (3H, s), 1,29 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 7. 1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H--benzimidazol-5-karbonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2--ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol-5-karbonitrilu (ze stupně 6). MS (EI) m/z: 412 (M+) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,47 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,1 Hz), 6,78 (1H, s), 3,63 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,03 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,87 (3H, s), 2,80 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,55 (3H, s), 1,29 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 8. 1-[4-(2-Aminoethyl)fenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H--benzimidazol-5-karbonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z 1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-2--ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol-5-karbonitrilu (ze stupně 7). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,43 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,25 (2H, d,

19.02.04

J=8,6 Hz), 6,79 (1H, s), 3,08 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,63-2,91 (7H, m), 2,55 (3H, s), 1,29 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 9. N-[({2-[4-(5-Kyano-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethyl}amino)karbonyl]-4-methylbenzensulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 1-[4-(2-aminoethyl)fenyl]-2--ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol-5-karbonitrilu (ze stupně 8). Teplota tání: 140 až 145°C. IR (KBr) v: 3340, 2214, 1664, 1517, 1338, 1166, 1091 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 516 (MH^+), 514 ($[M-H]^-$) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,71 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,41 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,25-7,31 (4H,m), 6,77 (1H, s), 6,73 (1H, br.s), 3,55-3,62 (2H, m), 2,95 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,87 (3H, s), 2,80 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,52 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,28 (3H, t, J=7,6 Hz).

Příklad 330

2-{4-[5-(Aminokarbonyl)-6-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl]-fenyl}ethyl(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-{4-[5-(Aminokarbonyl)-6-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 6-chlor-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)-fenyl]-1H-benzimidazol-5-karboxamidu (z příkladu 111, stupně 5). Teplota tání: 170 až 175°C. IR (KBr) v: 3463, 3342, 1747, 1685, 1593, 1161, 1080, 881 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 541 (MH^+), 539 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,13 (1H, s), 7,96 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,40 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,36 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,01 (2H, d, J=8,1 Hz), 6,94 (1H, s), 6,55 (1H, br.s), 4,38 (2H, t, J=6,1 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,1 Hz), 2,70 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,45 (3H, s), 1,29 (3H, t, J=7,5 Hz).

19.02.04

Příklad 331

2-[4-(5-Kyano-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-[4-(5-Kyano-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol--1-yl)fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol-5-karbonitril (z příkladu 329, stupně 5). Teplota tání: 208 až 213°C. IR (KBr) v: 1747, 1517, 1230, 1161, 1089 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 517 (MH^+), 515 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 7,76 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,40-7,48 (6H, m), 6,91 (1H, s), 4,27 (2H, t, J=6,7 Hz), 2,96 (2H, t, J=6,7 Hz), 2,67-2,73 (5H, m), 2,48 (3H, s), 2,36 (3H, s), 1,21 (3H, t, J=7,6 Hz).

Příklad 332

2-[4-(5-Acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethyl-(4--methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-[4-(5-Acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 1-{2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]--1H-benzimidazol-5-yl}ethanonu (z příkladu 78 stupně 4). Teplota tání: 188 až 190°C. IR (KBr)v: 1743, 1683, 1606, 1515, 1348, 1163, 1076 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 506 (MH^+), 504 ($[M-H]^-$) ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 8,33 (1H, d, J=1,4 Hz), 7,82 (1H, dd, J=1,4 Hz, 8,4 Hz), 7,76 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,45 (4H, s), 7,40 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,14 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,28 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,97 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,75 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,64 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,25 (3H, t, J=7,4 Hz).

Příklad 333

6-Chlor-2-ethyl-N-methyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5-karboxamid

Stupeň 1. 2,4-Dichlor-N-methyl-5-nitrobenzamid

K roztoku 2,4-dichlor-5-nitrobenzoové kyseliny (8 g, 33,9 mmol) v toluenu (200 ml) se při teplotě místnosti přidá thionylchlorid (12,4 ml, 169 mmol). Výsledná směs se 5 hodin míchá při 80°C, načež se z ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu (60 ml). K tetrahydrofuranové směsi se při 0°C přidá 40% methylamin (1,4 ml, 33,9 mmol). Vzniklá směs se 2,5 hodiny míchá při teplotě místnosti. Těkavá složka se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje ethylacetátem (100 ml). Organická vrstva se promyje vodou (100 ml) a vodným chloridem sodným (100 ml), vysuší síranem sodným a odstraní se z ní rozpouštědlo. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi hexanu a ethylacetátu (2:1/1:1/1:2) jako elučního činidla. Získá se 5,3 g (63 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle žluté pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,27 (1H, s), 7,65 (1H, s), 3,15 (3H, s).

Stupeň 2. 2-Chlor-4-{[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]amino}-N-methyl--5-nitrobenzamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 2,4-dichlor-N-methyl-5-nitrobenzamidu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,62 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,24-7,35 (4H, m), 6,95 (1H, s), 3,60-3,67 (2H, m), 2,73-2,79 (5H, m).

Stupeň 3. 5-Amino-2-chlor-4-{[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]amino}--N-methylbenzamid

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-chlor-4-{[4-(2-hydroxyethyl)-fenyl]amino}-N-methyl-5-nitrobenzamidu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,28 (1H, s), 7,15 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,08 (1H, s), 6,89 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,53 (1H, br.s), 5,41 (1H, br.s), 3,84-3,86 (2H, m), 3,66 (2H, br.s), 3,00 (3H, d, J=5,0 Hz), 2,83 (2H, t, J=6,6 Hz).

Stupeň 4. 6-Chlor-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-N--methyl-1H-benzimidazol-5-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 5-amino-2-chlor-4-{[4-(2--hydroxyethyl)fenyl]amino}-N-methylbenzamidu (ze stupně 3). MS (EI) m/z: 357 (M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,98 (1H, s), 7,47 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,09 (1H, s), 6,23 (1H, br.s), 3,96-4,02 (2H, m), 3,05 (3H, d, J=4,9 Hz), 3,00 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 5. 6-Chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-N-methyl--1H-benzimidazol-5-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 Příkladu 1 z 6-chlor-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxy-ethyl)fenyl]-N-methyl-1H-benzimidazol-5-karboxamidu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,98 (1H, s), 7,47 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,10 (1H, s), 6,35 (1H, br.s), 3,83 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,21 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,05 (3H, d, J=4,9 Hz), 2,82 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 6. 1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-6-chlor-2-ethyl-N-methyl--1H-benzimidazol-5-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 6-chlor-1-[4-(2-chlorethyl)-fenyl]-2-ethyl-N-methyl-1H-benzimidazol-5-karboxamidu (ze

19.02.04

stupně 5). MS (EI) m/z: 382 (M+) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,94 (1H, s), 7,46 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,06 (1H, s), 3,63 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,98-3,06 (5H, m), 2,77 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 7. 1-[4-(2-Aminoethyl)fenyl]-6-chlor-2-ethyl-N-methyl-1H-benzimidazol-5-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z 1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-6--chlor-2-ethyl-N-methyl-1H-benzimidazol-5-karboxamidu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,91 (1H, s), 7,42 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,06 (1H, s), 6,55 (1H, br.s), 3,03-3,10 (5H, m), 2,72-2,83 (2H, m), 1,33 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 8. 6-Chlor-2-ethyl-N-methyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 1-[4-(2-aminoethyl)fenyl]-6--chlor-2-ethyl-N-methyl-1H-benzimidazol-5-karboxamidu (ze stupně 7). Teplota tání: 122 až 135°C. IR (KBr) v: 2877, 1637, 1519, 1400, 1340, 1161, 1091 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 554 (MH^+), 552 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,79-7,84 (3H, m), 7,28-7,33 (4H, m), 7,12 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,96 (1H, s), 6,80 (1H, br.s), 6,70 (1H, br.s), 3,48-3,54 (2H, m), 3,08 (3H, d, J=4,8 Hz), 2,89 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,72 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,41 (3H, s), 1,30 (3H, t, J=7,5 Hz).

Příklad 334

2-(4-{6-Chlor-2-ethyl-5-[(methylamino)karbonyl]-1H-benzimidazol-1-yl}fenyl)ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-(4-{6-Chlor-2-ethyl-5-[(methylamino)karbonyl]-1H--benzimidazol-1-yl}fenyl)ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 6-chlor-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)-fenyl]-N-methyl-1H-benzimidazol-5-karboxamidu (z příkladu 333, stupně 4). Teplota tání: 201 až 204°C. MS (ESI) m/z: 555 (MH^+), 553 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 8,27-8,29 (1H, m), 7,76 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,69 (1H, s), 7,40-7,48 (6H, m), 7,06 (1H, s), 4,28 (2H, t, J=6,3 Hz), 2,96 (2H, t, J=6,3 Hz), 2,69-2,78 (5H, m), 2,36 (3H, s), 1,23 (3H, t, J=7,5 Hz).

Příklad 335

2-{4-[6-Chlor-5-[(dimethylamino)karbonyl]-2-(1-methylethyl)--1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2,4-Dichlor-N,N-dimethyl-5-nitrobenzamid

K roztoku 2,4-dichlor-5-nitrobenzoové kyseliny (4 g, 17 mmol) v toluenu (50 ml) se při teplotě místnosti přidá thionylchlorid (6 ml, 84 mmol). Vzniklá směs se 2 dny míchá při 80°C, načež se z ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu (30 ml). Tetrahydrofuranová směs se při 0°C smísí s 50% dimethylaminem (760 mg). Reakční směs se přes noc míchá při teplotě místnosti. Těkavá složka se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje ethylacetátem (100 ml). Organická vrstva se promyje vodou (50 ml), vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem sodným a odstraní se z ní rozpouštědlo. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi hexanu a ethylacetátu (1:1) jako elučního činidla. Získá se 3,6 g (82 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle žluté pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,90 (1H, s), 7,65 (1H, s), 3,15 (3H, s), 2,91 (3H, s).

Stupeň 2. 2-Chlor-4-{[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]amino}-N,N-dimethyl-5-nitrobenzamid

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 2,4-dichlor-N,N-dimethyl-5-nitrobenzamidu (ze stupně 1). MS (EI) m/z: 363 (M+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,52 (1H, br.s), 8,20 (1H, s), 7,34 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,22 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,16 (1H, s), 3,92 (2H, m), 3,13 (3H, s), 2,89-2,94 (5H, m).

Stupeň 3. 5-Amino-2-chlor-4-{[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]amino}--N,N-dimethylbenzamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-chlor-4-{[4-(2-hydroxyethyl)-fenyl]amino}-N,N-dimethyl-5-nitrobenzamidu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,05-7,11 (3H, m), 6,79 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,63 (1H, s), 5,59 (1H, s), 3,79-3,83 (4H, m), 3,11 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,79 (2H, t, J=6,4 Hz).

Stupeň 4. 2-{4-[6-Chlor-5-[(dimethylamino)karbonyl]-2-(1--methylethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylpropanoát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 5-amino-2-chlor-4-{[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]amino}-N,N-dimethylbenzamidu (ze stupně 3).

Stupeň 5. 6-Chlor-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-N,N-dimethyl-2--(1-methylethyl)-1H-benzimidazol-5-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-{4-[6-chlor-5-[(dimethylamino)-karbonyl]-2-(1-methylethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-propanoátu (ze stupně 4). MS (EI) m/z: 371 (M+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,66 (1H, s), 7,46 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,12 (1H, s), 3,95-4,00 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,00 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,87 (3H, s), 2,78 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,5 Hz).

19.02.04

Stupeň 6. 2-{4-[6-Chlor-5-[(dimethylamino)karbonyl]-2-(1--methylethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 6-chlor-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-N,N-dimethyl-2-(1-methylethyl)-1H-benzimidazol-5-karboxamidu (ze stupně 5). Teplota tání: 173 až 176°C. IR (KBr) v: 1741, 1637, 1519, 1398, 1344, 1159, 1078, 904 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 569 (MH^+), 567 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,93 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,70 (1H, s), 7,27-7,34 (4H, m), 7,09-7,12 (3H, m), 4,35 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,19 (3H, s), 2,98 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,88 (3H, s), 2,74 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,42 (3H, s), 1,29 (3H, t, J=7,5 Hz).

P ř í k l a d 3 3 6

2-(4-{6-Chlor-2-ethyl-5-[(methyloxy)methyl]-1H-benzimidazol-1--yl}fenyl)ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 1,5-Dichlor-2-[(methyloxy)methyl]-4-nitrobenzen

K roztoku 1,5-dichlor-2-(chlormethyl)-4-nitrobenzenu (Hagmann, William K.; Dorn, Conrad P.; Frankshun, Robert A.; O'Grady, Laura A.; Bailey, Philip J.; et al.; JMCMAR; J.Med.Chem.; EN; 29; 8; 1986; 1436-1441, 10,6 g, 44 mmol) v methanolu (30 ml) se při teplotě místnosti přidá methoxid sodný (44 ml, 66 mmol). Vzniklá směs se 21 hodin míchá při 80°C. Těkavá složka se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje ethylacetátem (100 ml). Organická vrstva se promyje vodou (50 ml) a vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem sodným a odstraní se z ní rozpouštědlo. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi hexanu a ethylacetátu (6:1/4:1) jako elučního činidla. Získá se 2,8 g (27 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě

19.02.04

světle žlutého oleje. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,01 (1H,s), 7,09 (1H, s), 4,49 (2H, s), 3,96 (3H, s).

Stupeň 2. 2-[4-({5-Chlor-4-[(methyloxy)methyl]-2-nitrofenyl}-amino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 1,5-dichlor-2-[(methyloxy)-methyl]-4-nitrobenzenu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,45 (1H, br.s), 8,28 (1H, s), 7,17-7,33 (5H, m), 4,44 (2H, s), 3,91 (1H, br.s), 3,45 (3H, s), 2,91 (2H, t, J=6,6 Hz).

Stupeň 3. 2-[4-({2-Amino-5-chlor-4-[(methyloxy)methyl]fenyl}-amino)fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-[4-({5-chlor-4-[(methyloxy)-methyl]-2-nitrofenyl}amino)fenyl]ethanolu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,07-7,01 (3H, m), 6,88 (1H, s), 6,74 (2H, d, J=8,4 Hz), 5,16 (1H, br.s), 4,47 (2H, s), 3,82 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,71 (2H, br.s), 3,46 (3H, s), 2,79 (2H, t, J=6,6 Hz).

Stupeň 4. 2-(4-{6-Chlor-2-ethyl-5-[(methyloxy)methyl]-1H-benz-imidazol-1-yl}fenyl)ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[4-({2-amino-5-chlor-4-[(methyloxy)methyl]fenyl}amino)fenyl]ethanolu (ze stupně 3). MS (EI) m/z: 344 (M+) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,82 (1H, s), 7,46 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,12 (1H, s), 4,65 (1H, s), 3,99 (2H, br.s), 3,45 (3H, s), 3,00 (3H, t, J=7,6 Hz), 2,78 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 5. 2-(4-{6-Chlor-2-ethyl-5-[(methyloxy)methyl]-1H-benz-imidazol-1-yl}fenyl)ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-(4-{6-chlor-2-ethyl-5-[(methyloxy)-methyl]-1H-benzimidazol-1-yl}fenyl)ethanolu (ze stupně 4). Teplota tání: 174,5°C. IR (KBr) v: 3377, 2813, 1718, 1519, 1398, 1342, 1159, 1093, 1062 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 542 (MH^+), 540 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,94 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,83 (1H, s), 7,08-7,33 (7H, m), 4,64 (s, 2H), 4,37 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,46 (3H, s), 2,97 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,73 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,42 (3H, s), 1,26 (3H, t, J=7,5 Hz).

Příklad 337

2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(hydroxymethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-{4-[6-Chlor-5-(chlormethyl)-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-[4-({2-amino-5-chlor-4-[(methyloxy)methyl]fenyl}amino)fenyl]ethanolu (z příkladu 336, stupně 3). MS (EI) m/z: 348 (M+) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,83 (1H, s), 7,46 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,15 (1H, s), 4,84 (2H, s), 3,96-4,02 (2H, m), 3,00 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,34 (2H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 2. 6-Chlor-5-(chlormethyl)-1-[4-(2-{[(1,1-dimethyl-ethyl)(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 90 z 2-{4-[6-chlor-5-(chlormethyl)-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanolu (ze stupně 1). MS (EI) m/z: 405 (M+) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,83 (1H, s), 7,43 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,23 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,11 (1H, s), 4,85 (2H, s), 3,91 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,94 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,76 (2H,

19.02.04

q, J=7,5 Hz), 1,33 (3H, t, J=7,5 Hz), 0,87 (9H, s), 0,00 (6H, s).

Stupeň 3. {6-Chlor-1-[4-(2-{[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)-silyl]oxy}ethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}methyl-propanoát

K roztoku 6-chlor-5-(chlormethyl)-1-[4-(2-{[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazolu (ze stupně 2, 403 mg, 0,86 mmol) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se při teplotě místnosti přidá propionová kyselina (0,06 ml, 0,86 mmol) a hydrogenuhličitan sodný (144 mg, 1,72 mmol). Výsledná směs se 7 hodin míchá při 60°C, smísí s vodou a vodná směs se extrahuje ethylacetátem (100 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem sodným a odstraní se z ní rozpouštědlo. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi hexanu a ethylacetátu (8:1/4:1) jako elučního činidla. Získá se 235 mg (53 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle žlutého oleje. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,81 (1H, s), 7,43 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,11 (1H, s), 5,33 (2H, s), 3,91 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,93 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,42 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,33 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,18 (3H, t, J=7,5 Hz), 0,87 (9H, s), 0,00 (6H, s).

Stupeň 4. {6-Chlor-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-1H--benzimidazol-5-yl}methylpropanoát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 90 z {6-chlor-1-[4-(2-{[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}methylpropanoátu (ze stupně 3). MS (EI) m/z: 386 (M+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,70 (1H, s), 7,37 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,17 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,04 (1H, s), 5,21 (2H, s), 3,88 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,91(2H, t, J=6,6 Hz), 2,67 (2H, q, J=7,5 Hz),

19.02.04

2,32 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,24 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,08 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 5. [6-Chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sufonyl]amino}karbonyl)oxy]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-methylpropanoát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z {6-chlor-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)-fenyl]-1H-benzimidazol-5-yl}methylpropanoátu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,92 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,81 (1H, s), 7,32-7,36 (4H, m), 7,21-7,25 (2H, m), 7,10 (1H, s), 5,32 (2H, s), 4,38 (2H, t, J=6,7 Hz), 3,02 (2H, t, J=6,7 Hz), 2,76 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,37-2,49 (5H, m), 1,33 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,18 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 6. 2-{4-[6-Chlor-2-ethyl-5-(hydroxymethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z [6-chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)oxy]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5-yl]m-ethylpropanoátu (ze stupně 5). Teplota tání: 172,7°C. IR (KBr) ν: 1745, 1519, 1240, 1160, 1089, 1058 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 528 (MH^+), 526 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 7,74-7,77 (3H, m), 7,39-7,46 (6H, m), 7,03 (1H, s), 4,63 (2H, s), 4,27 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,95 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,72 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,34 (3H, s), 1,23 (3H, t, J=7,5 Hz).

P ř í k l a d 3 3 8

N-({[2-(4-{6-Chlor-2-ethyl-5-[(methyloxy)methyl]-1H-benzimidazol-1-yl}fenyl)ethyl]amino}karbonyl)-4-methylbenzensulfonamid

Stupeň 1. 1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-6-chlor-2-ethyl-5-[(methyloxy)methyl]-1H-benzimidazol

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 26 z 2-(4-{6-chlor-2-ethyl-5--[(methyloxy)methyl]-1H-benzimidazol-1-yl}fenyl)ethanolu (z příkladu 336, stupně 4). MS (EI) m/z: 369 (M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,82 (1H, s), 7,45 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,11 (1H, s), 4,65 (2H, s), 3,62 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,45 (3H, s), 3,02 (2H, t, J=J=7,0 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,7 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,7 Hz).

Stupeň 2. 2-(4-{6-Chlor-2-ethyl-5-[(methyloxy)methyl]-1H-benzimidazol-1-yl}fenyl)ethanamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-6--chlor-2-ethyl-5-[(methyloxy)methyl]-1H-benzimidazolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,82 (1H, s), 7,42 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,24-7,29 (2H, m), 7,12 (1H,s), 4,65 (1H, s), 3,45 (3H, ds), 3,08 (2H, t, J=6,7 Hz), 2,88 (2H, t, J=6,7 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 3. N-({[2-(4-{6-Chlor-2-ethyl-5-[(methyloxy)methyl]-1H--benzimidazol-1-yl}fenyl)ethyl]amino}karbonyl)-4-methylbenzensulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-(4-{6-chlor-2-ethyl-5--[(methyloxy)methyl]-1H-benzimidazol-1-yl}fenyl)ethanaminu (ze stupně 2). Teplota tání: 134,6°C. IR (KBr) v: 3377, 2813, 1718, 1519, 1398, 1342, 1159, 1093, 1062 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 541 (MH^+), 539 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,82 (1H, s), 7,72 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,24-7,39 (4H, m), 7,09 (1H, s), 6,72 (1H, br.s), 4,65 (2H, s), 3,57 (2H, m), 3,45 (3H, s), 2,93 (2H, d, J=6,8 Hz), 2,77 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,40 (3H, s), 1,32 (3H, t, J=7,5 Hz).

P ř í k l a d 3 3 9

19.02.04

2-{4-[6-Chlor-2-[3-(4-pyridinyl)propyl]-5-(trifluormethyl)-1H--benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-(4-{[5-Chlor-2-nitro-4-(trifluormethyl)fenyl]-amino}fenyl)ethylacetát

Ke směsi 2-(4-{[5-chlor-2-nitro-4-(trifluormethyl)fenyl]-amino}fenyl)ethanolu (z příkladu 104, stupně 1, 8,1 g, 22,4 mmol) a pyridinu (1,8 ml, 22,45 mmol) v dichlormethanu (200 ml) se při 0°C přidá acetylchlorid (1,6 ml, 22,4 mmol). Vzniklá směs se 45 minut míchá při 0°C a poté smísí s vodou (50 ml). Vodná směs se extrahuje dichlormethanem (300 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (100 ml), vysuší síranem sodným a odstraní se z ní rozpouštědlo. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi hexanu a ethylacetátu (2:1) jako elučního činidla. Získá se 8,6 g (95 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě žluté pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,68 (1H, br.s), 8,57 (1H, s), 7,35 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,22 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,17 (1H, s), 4,33 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,06 (3H, s).

Stupeň 2. 2-(4-{[2-Amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]-amino}fenyl)ethylacetát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-(4-{[5-chlor-2-nitro-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethylacetátu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,13-7,16 (3H, m), 7,06 (1H, s), 6,89 (2H, d, J=8,4 Hz), 5,43 (1H, br.s), 4,26 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,69 (2H, br.s), 2,89 (2H, d, J=7,2 Hz), 2,04 (3H, s).

Stupeň 3. 2-(4-{[5-Chlor-2-{[4-(4-pyridinyl)butanoyl]amino}-4--(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethylacetát

19.02.04

Směs 2-(4-{[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]-amino}fenyl)ethylacetátu (ze stupně 2, 250 mg, 0,67 mmol), 4-(4-pyridinyl)butanové kyseliny (200 mg, 1 mmol) a WSC (191 mg, 1 mmol) v dichlormethanu (7 ml) se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti a poté se smísí s vodou (5 ml). Vodná směs se extrahuje dichlormethanem (30 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (5 ml), vysuší síranem sodným a za sníženého tlaku se z ní odstraní rozpouštědlo. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle hnědé amorfní látky. MS (EI) m/z: 519 (M+)

Stupeň 4. 2-{4-[6-Chlor-2-[3-(4-pyridinyl)propyl]-5-(trifluor-methyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanol

Směs 2-(4-{[5-chlor-2-{[4-(4-pyridinyl)butanoyl]amino}-4--(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethylacetátu (ze stupně 3, 220 mg, 0,42 mmol) a 2M hydroxidu sodného (15 ml) v ethanolu (20 ml) se 7 hodin míchá při 40°C. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se smísí s vodou (50 ml). Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (100 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem sodným a odstraní se z ní rozpouštědlo. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi dichlormethanu a methanolu (20:1) jako elučního činidla. Získá se 105 mg (54 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle hnědého oleje. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,40-8,42 (2H, m), 8,10 (1H, s), 7,43 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,16-7,19 (3H, m), 7,02 (2H, d, J=6,0 Hz), 4,00 (2H, t, J=6,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=6,2 Hz), 2,75 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,68 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,11-2,19 (2H, m).

Stupeň 5. 2-{4-[6-Chlor-2-[3-(4-pyridinyl)propyl]-5-(tri-fluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)-sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-{4-[6-chlor-2-[3-(4-pyridinyl)propyl]-5-

19.02.04

-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanolu (ze stupně 4). Teplota tání: 80 až 87°C. IR (KBr) v: 1743, 1610, 1517, 1431, 1346, 1161 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 657 (MH^+), 655 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,32 (2H, d, J=6,0 Hz), 8,09 (1H, s), 7,99 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,22 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,15 (1H, s), 6,94-7,02 (4H, m), 4,48 (2H, t, J=5,4 Hz), 3,01 (2H, t, J=5,4 Hz), 2,74 (2H, t, J=6,0 Hz), 2,54 (2H, t, J=7,9 Hz), 2,44 (3H, s), 2,16-2,21 (2H, m).

Příklad 340

2-{4-[6-Chlor-2-[3-(3-pyridinyl)propyl]-5-(trifluormethyl)-1H--benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-(4-{[5-Chlor-2-{[4-(3-nyridinyl)butanoyl]amino}-4--(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethylacetát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 339 z 2-(4-{[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethylacetátu (z příkladu 339, stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,43 (2H, br.s), 7,50-7,71(2H, m), 7,15-7,28 (6H, m), 6,96 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,43 (1H, br.s), 4,26 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,90 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,70 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,41 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,03-2,08 (5H, m).

Stupeň 2. 2-{4-[6-Chlor-2-[3-(3-pyridinyl)propyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 4 příkladu 339 z 2-(4-{[5-chlor-2-{[4-(3-pyridinyl)butanoyl]amino}-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethylacetátu (ze stupně 1). MS (EI) m/z: 459 (M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,33 (1H, d, J=4,4 Hz), 8,09 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,43-7,50 (3H, m), 7,16-7,22 (4H, m), 4,02 (2H, t, J=5,6 Hz), 2,99 (2H, t, J=5,6 Hz), 2,74 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,64 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,04-2,13 (2H, m).

19.02.04

Stupeň 3. 2-{4-[6-Chlor-2-[3-(3-pyridinyl)propyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)-sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-{4-[6-chlor-2-[3-(3-pyridinyl)propyl]-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanolu (ze stupně 2). Teplota tání: 90 až 95°C. IR (KBr) v: 1743, 1517, 1431, 1346, 1301, 1161, 1130, 1085 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 657 (MH^+), 655 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,59 (1H, dd, J=1,7 Hz, 5,1 Hz), 8,08 (1H, s), 7,95 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,86 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,54-7,58 (1H, m), 7,27-7,34 (5H, m), 7,20 (1H, s), 7,12 (2H, d, J=8,4 Hz), 4,46 (2H, t, J=5,1 Hz), 3,00 (2H, t, J=5,1 Hz), 2,77-2,82 (2H, m), 2,62 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,43 (3H, s), 1,85-1,91(2H, m).

Příklad 341

2-{4-[6-Chlor-2-[3-oxo-3-(3-pyridinyl)propyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)-sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-(4-{[5-Chlor-2-{[4-oxo-4-(3-pyridinyl)butanoyl]-amino}-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethylacetát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 339 z 2-(4-{[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethylacetátu (z příkladu 339, stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,19 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,80 (1H, dd, J=1,8 Hz, 3,9 Hz), 8,20 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,64 (2H, br.s), 7,44 (1H, dd, J=5,8 Hz, 7,9 Hz), 7,28 (1H, s), 7,19 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,05 (2H, d, J=8,3 Hz), 6,70 (1H, br.s), 4,27 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,49 (2H, t, J=5,5 Hz), 2,92 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,78 (2H, t, J=5,8 Hz), 2,05 (3H, s).

19.02.04

Stupeň 2. 3-[6-Chlor-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-(3-pyridinyl)-1-propanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 4 příkladu 339 z 2-(4-{[5-chlor-2-{[4-oxo-4-(3-pyridinyl)butanoyl]amino}-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}-fenyl)ethylacetátu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,05-9,06 (1H, m), 8,77-8,79 (1H, m), 8,24-8,28 (1H, m), 8,06 (1H, s), 7,54 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,40-7,46 (3H, m), 3,97-4,04 (2H, m), 3,66 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,19 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,02 (2H, t, J=6,4 Hz).

Stupeň 3. 2-{4-[6-Chlor-2-[3-oxo-3-(3-pyridinyl)propyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 3-[6-chlor-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-(3-pyridinyl)-1-propanonu (ze stupně 2). Teplota tání: 89 až 95°C. IR (KBr) ν: 2972, 1747, 1693, 1517, 1346, 1230, 1161, 1085 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 671(MH^+), 669 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,91(1H, s), 8,83-8,85 (1H, m), 8,23-8,27 (1H, m), 8,05 (1H, s), 7,92 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,33-7,48 (7H, m), 7,21(1H, s), 4,43 (2H, t, J=6,3 Hz), 3,47 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,25 (2H, t, J=7,1Hz), 3,04 (2H, t, J=6,3 Hz), 2,43 (3H, s).

P ř í k l a d 3 4 2

2-{4-[6-Chlor-2-[3-oxo-3-(2-pyridinyl)propyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)-sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-(4-{[5-Chlor-2-{[4-oxo-4-(2-pyridinyl)butanoyl]-amino}-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethylacetát

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 339 z 2-(4-{[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethylacetátu (z příkladu 339, stupně 2). MS (EI) m/z: 533 (M^+)

Stupeň 2. 3-[6-Chlor-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-(2-pyridinyl)-1-propanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 4 příkladu 339 z 2-(4-{[5-chlor-2-{[4-oxo-4-(2-pyridinyl)butanoyl]amino}-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}-fenyl)ethylacetátu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,67-8,69 (1H, m), 7,84 (1H, s), 7,96-7,99 (1H, m), 7,81-7,84 (1H, m), 7,39-7,51(5H, m), 7,23 (1H, s), 3,96-4,02 (2H, m), 3,91(2H, t, J=6,9 Hz) 3,15 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,4 Hz).

Stupeň 3. 2-{4-[6-chlor-2-[3-oxo-3-(2-pyridinyl)propyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 3-[6-chlor-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-(2-pyridinyl)-1-propanonu (ze stupně 2). Teplota tání: 233,6°C. IR (KBr) ν: 1743, 1703, 1515, 1481, 1336, 1203, 1120, 1087, 995 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 671(MH^+), 669 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 8,74-8,76 (1H, m), 8,13 (1H, S), 7,90-8,03 (2H, m), 7,77 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,66-7,70 (1H, m), 7,49-7,58 (4H, m), 7,42 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,34 (1H, s), 4,30 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,83 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,09 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,98 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,50 (3H, s).

Příklad 343

2-{4-[6-Chlor-2-[3-(2-pyridinyl)propyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl)ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

19.02.04

Stupeň 1. 2-(4-{[5-Chlor-2-{[4-(2-pyridinyl)butanoyl]amino}-4--(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethylacetát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 339 z 2-(4-{[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethylacetát (z příkladu 339, stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,26 (1H, br.s), 8,39-8,41 (1H, m), 7,86 (1H, s), 7,69-7,72 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,25-7,28 (1H, m), 7,15-7,21 (3H, m), 7,00 (2H, d, J=8,4 Hz), 4,27 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,98 (2H, t, J=6,3 Hz), 2,91(2H, t, J=7,1Hz), 2,33 (2H, t, J=5,9 Hz), 2,05 (3H, s).

Stupeň 2. 2-{4-[6-Chlor-2-[3-(2-pyridinyl)propyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 4 příkladu 339 z 2-(4-{[5-chlor-2-{[4-(2-pyridinyl)butanoyl]amino}-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethylacetátu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,43-8,45 (1H, m), 8,09 (1H, s), 7,53-7,59 (1H, m), 7,45 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,22-7,25 (3H, m), 7,05-7,13 (2H, m), 3,98 (2H, t, J=6,3 Hz), 3,00 (2H, t, J=6,3 Hz), 2,84 (4H, t, J=7,5 Hz), 2,18-2,22 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m).

Stupeň 3. 2-{4-[6-Chlor-2-[3-(2-pyridinyl)propyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)-sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-{4-[6-chlor-2-[3-(2-pyridinyl)propyl]-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanolu (ze stupně 2). Teplota tání: 193°C. IR (KBr) ν: 1747, 1626, 1517, 1433, 1350, 1159, 1120, 1085 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 657 (MH^+), 655 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,47-8,49 (1H, m), 8,08 (1H, s), 7,90 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,60-7,66 (1H, m), 7,36 (2H, d, J=8,4

19.02.04

Hz), 7,11-7,22 (7H, m), 4,44 (2H, t, J=6,0 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,0 Hz), 2,82-2,88 (4H, m), 2,45 (3H, s), 1,84-1,94 (2H, m).

Příklad 344

p-Toluensulfonát 2-{4-[6-chlor-2-[3-(2-pyridinyl)propyl]-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 231 z 2-{4-[6-chlor-2-[3-(2-pyridinyl)propyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu (z příkladu 343). Teplota tání: 108 až 110°C. IR (KBr) v: 3062, 1745, 1456, 1232, 1163, 1010 cm^{-1}

Příklad 345

N-{[(2-{4-[2-Ethyl-5-(1-hydroxyethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamid

Stupeň 1. N-{[(2-{4-[2-Ethyl-5-(1-hydroxyethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamid

Směs N-[({2-[4-(5-acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethyl}amino)karbonyl]-4-methylbenzensulfonamidu (z příkladu 78, 238 mg, 0,47 mmol) a 2M hydroxidu sodného (0,1 ml) v ethanolu (10 ml) se při teplotě místnosti smísí se směsí tetrahydroboritanu sodného (178 mg, 0,47 mmol) a 2M hydroxidu sodného (0,1 ml) v ethanolu (4 ml). Reakční směs se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti a poté smísí s vodou (10 ml). Vodná směs se zneutralizuje chloridem amonným a extrahuje ethylacetátem (50 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (10 ml), vysuší síranem sodným a odstraní se z ní rozpouštědlo. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi hexan:ethylacetát (1:4/1:6)/dichlormethanem:methanol(10:1) jako elučního

činidla. Získá se 198 mg (83 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky. Teplota tání: 190°C. IR (KBr) v: 3384, 2979, 1716, 1514, 1404, 1159, 1087 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 507 (MH^+), 505 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,73-7,76 (3H, m), 7,21-7,34 (7H, m), 7,20 (1H, d, J=8,5 Hz), 6,66 (1H, br.s), 5,02 (1H, q, J=6,4 Hz), 3,52-3,59 (2H, m), 2,91 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,75 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,39 (3H, s), 1,54 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,30 (3H, t, J=7,5 Hz).

P ř í k l a d 3 4 6

p-Toluensulfonát N-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(1-hydroxyethyl)-1H--benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methyl-benzensulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 231 z N-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(1-hydroxyethyl)-1H--benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methyl-benzensulfonamidu (z příkladu 345). Teplota tání: 110 až 115°C. IR (KBr) v: 3062, 1708,1519, 1340, 1163 cm^{-1}

P ř í k l a d 3 4 7

N-({[2-(4-{2-ethyl-5-[1-(methyloxy)ethyl]-1H-benzimidazol-1--yl]fenyl)ethyl]amino{karbonyl)-4-methylbenzensulfonamid

Stupeň 1. N-({[2-(4-{2-ethyl-5-[1-(methyloxy)ethyl]-1H--benzimidazol-1-yl}fenyl)ethyl]amino}karbonyl)-4-methyl-benzensulfonamid

Roztok N-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(1-hydroxyethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu (z příkladu 345, 151 mg, 0,3 mmol) v dichlormethanu (15 ml) se při teplotě místnosti smísí s thionylchloridem (0,1 ml, 1,5 mmol). Výsledná směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a poté se z ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v methanolu (15 ml). K methanolické směsi se přidá

triethylamin (0,08 ml, 0,6 mmol). Výsledná směs se 5 hodin míchá při teplotě místnosti a poté se z ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek se extrahuje dichlormethanem (50 ml). Organická vrstva se promyje vodou (10 ml) a vodným chloridem sodným (10 ml), vysuší síranem sodným a odstraní se z ní rozpouštědlo. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi hexan:ethylacetát (1:6)/dichlormethan:methanol (10:1) jako elučního činidla. Získá se 139 mg (89 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky. MS (ESI) m/z: 521 (MH^+), 519 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,65-7,75 (3H, m), 7,27-7,37 (6H, m), 7,16-7,20 (1H, m), 7,07 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,69 (1H, br.s), 4,42 (1H, q, J=6,5 Hz), 3,54-3,62 (2H, m), 3,22 (3H, s), 2,93 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,93 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,78 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,39 (3H, s), 1,49 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,32 (3H, t, J=7,6 Hz).

P ř í k l a d 3 4 8

p-Toluensulfonát N-({[2-(4-{2-ethyl-5-[1-(methyloxy)ethyl]-1H-benzimidazol-1-yl}fenyl)ethyl]amino}karbonyl)-4-methylbenzensulfonamidu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 231 z N-({[2-(4-{2-ethyl-5-[1-(methyloxy)-ethyl]-1H-benzimidazol-1-yl}fenyl)ethyl]amino}karbonyl)-4-methylbenzensulfonamidu (z příkladu 347). Teplota tání: 110 až 115°C. IR (KBr) v: 3064, 1710, 1519, 1452, 1340, 1163, 1033 cm^{-1}

P ř í k l a d 3 4 9

p-Toluensulfonát N-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl]-4-methylbenzensulfonamidu

Stupeň 1. N-{[(2-{4-[2-Ethyl-5-(1-hydroxy-1-methylethyl)-1H--benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamid

Roztok N-[({2-[4-(5-acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethyl}amino)karbonyl]-4-methylbenzensulfonamidu (z příkladu 78, 100 mg, 0,19 mmol) v tetrahydrofuranu (15 ml) se pod atmosférou dusíku při 0°C po kapkách smísí s methylmagnesium-jodidem (1,2 ml, 0,99 mmol). Vzniklá směs se míchá 1 hodinu při 0°C a 30 minut při teplotě místnosti a poté se k ní přidá voda (10 ml). Vodná směs se extrahuje dichlormethanem (50 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (10 ml), vysuší síranem sodným a odstraní se z ní rozpouštědlo. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi dichlormethan:methanol (30:1/20:1/10:1) jako elučního činidla. Získá se 100 mg (97 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky. MS (ESI) m/z: 521 (MH^+), 519 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,87 (1H, s), 7,76 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,17-7,38 (7H, m), 7,00 (1H, d, J=8,5 Hz), 6,69 (1H, br.s), 3,52 (2H, br.s), 2,88 (2H, br.s), 2,73 (2H, br.s), 2,36 (3H, s), 1,62 (6H, s), 1,27 (3H, m).

Stupeň 2. p-Toluensulfonát N-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(1-hydroxy-1--methylethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 231 z N-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4--methylbenzensulfonamidu (ze stupně 1). Teplota tání: 146 až 150°C. IR (KBr) v:2871, 1685, 1519, 1448, 1340, 1124 cm^{-1}

Příklad 350

2-Ethyl-4,6-dimethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5-karboxamid

Stupeň 1. 1-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H--benzimidazol-5-karboxamid

Roztok 1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H--benzimidazol-5-karbonitrilu (z příkladu 329, stupně 6, 997 mg, 2,95 mmol) v koncentrované kyselině sírové (50 ml) se 15 hodin míchá při 80°C. Vzniklá směs se nalije na led a zneutralizuje hydroxidem sodným. Získaná směs se extrahuje ethylacetátem (600 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (300 ml), vysuší síranem sodným a odstraní se z ní rozpouštědlo. Získá se 871 mg (83 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky. MS (EI) m/z: 355 (M+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,43 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,73 (1H, s), 6,56 (1H, br.s), 5,88 (1H, br.s), 3,82 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,19 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,82 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,72 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,26 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 2. 1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H--benzimidazol-5-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2--ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol-5-karboxamidu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,44 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,27-7,30 (2H, m), 6,73 (1H, s), 5,97 (1H, br.s), 5,72 (1H, br.s), 3,62 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,02 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,80 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,73 (3H, s), 2,42 (3H, s), 1,26 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 3. 1-[4-(2-Aminoethyl)fenyl]-2-ethyl-4,6-dimethyl-1H--benzimidazol-5-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-2--ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol-5-karboxamidu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,41 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,26 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,74 (1H, s), 6,00 (1H, br.s), 5,76 (1H, br.s),

19.02.04

3,07 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,87 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,81 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,74 (3H, s), 2,43 (3H, s), 1,26 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 4. 2-Ethyl-4,6-dimethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5--karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 1-[4-(2-aminoethyl)fenyl]-2--ethyl-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol-5-karboxamidu (ze stupně 3). MS (ESI) m/z: 534 (MH^+), 532 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ : 7,88 (1H, s), 7,80 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,25-7,42 (6H, m), 6,74 (1H, br.s), 3,42 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,86 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,65 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,34 (3H, s), 1,21 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 5. p-Toluensulfonát 2-ethyl-4,6-dimethyl-1-(4-{2--[({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}-fenyl)-1H-benzimidazol-5-karboxamidu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 231 z 2-ethyl-4,6-dimethyl-1-(4-{2-[({[(4--methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H--benzimidazol-5-karboxamidu (ze stupně 4).

Příklad 351

p-Toluensulfonát N-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(trifluoracetyl)-1H--benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzen-sulfonamidu

Stupeň 1. 2,2,2-Trifluor-1-(4-{[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-amino}-3-nitrofenyl)ethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 45 z 1-(4-amino-3-nitrofenyl)-2,2,2--trifluorethanonu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,47 (1H, br.s), 8,10

19.02.04

(1H, d, J=2,6 Hz), 7,16-7,33 (6H, m), 3,87-3,94 (2H, m), 2,91 (2H, t, J=6,4 Hz), 1,43 (1H, t, J=5,6 Hz).

Stupeň 2. 1-(3-Amino-4-{[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]amino}fenyl)--2,2,2-trifluorethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 4 příkladu 1 z 2,2,2-trifluor-1-(4-{[4-(2--hydroxyethyl)fenyl]amino}-3-nitrofenyl)ethanonu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,05-7,09 (3H, m), 6,57-6,70 (4H, m), 3,82 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,78 (2H, t, J=6,6 Hz).

Stupeň 3. 2-{4-[2-Ethyl-5-(trifluoracetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylpropanoát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 1-(3-amino-4-{[4-(2-hydroxy-ethyl)fenyl]amino}fenyl)-2,2,2-trifluorethanonu (ze stupně 2). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,65 (1H, s), 7,45 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,06 (2H, s), 4,38 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,07 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,35 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,14 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 4. 1-{2-Ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-1H-benz-imidazol-5-yl}-2,2,2-trifluorethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-{4-[2-ethyl-5-(trifluoracetyl)--1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylpropanoátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,65 (1H, s), 7,47 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,06 (2H, s), 3,96-4,03 (2H, m), 3,01 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 5. 1-{1-[4-(2-Chlorethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benz-imidazol-5-yl}-2,2,2-trifluorethanon

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 1-{2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)-fenyl]-1H-benzimidazol-5-yl}-2,2,2-trifluorethanonu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,66 (1H, s), 7,45 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,07 (2H, s), 3,82 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,20 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 6. 1-{1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}-2,2,2-trifluorethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 1-{1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2--ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}-2,2,2-trifluorethanonu (ze stupně 5). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,65 (1H, s), 7,46 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,06 (1H, s), 3,62 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,02 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 7. 1-{1-[4-(2-Aminoethyl)fenyl]-2-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}-2,2,2-trifluorethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 9 příkladu 1 z 1-{1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-2--ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}-2,2,2-trifluorethanonu (ze stupně 6). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,65 (1H, s), 7,43 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,07 (2H, s), 3,09 (2H, t, J=6,7 Hz), 2,89 (2H, t, J=6,7 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,4 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,4 Hz).

Stupeň 8. N-{[(2-{4-[2-Ethyl-5-(trifluoracetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 1-{1-[4-(2-aminoethyl)fenyl]-2-

19.02.04

-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl}-2,2,2-trifluorethanonu (ze stupně 7). MS (ESI) m/z: 547 (MH^+), 545 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,72 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,64 (1H, s), 7,39 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,27-7,29 (4H, m), 7,02-7,04 (2H, m), 6,75 (1H, br.s), 3,55-3,62 (2H, m), 2,94 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,39 (3H, s), 1,33 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 9. p-Toluensulfonát N-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(trifluoracetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 231 z N-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(trifluoracetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu (ze stupně 8). Teplota tání: 194,1°C. IR (KBr) ν: 3589, 1701, 1627, 1521, 1458, 1330, 1091 cm^{-1}

P ř í k l a d 3 5 2

p-Toluensulfonát 2-{4-[2-ethyl-5-(trifluoracetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu

Stupeň 1. 2-{4-[2-Ethyl-5-(trifluoracetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 1-{2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-1H-benzimidazol-5-yl}-2,2,2-trifluorethanu (z příkladu 351, stupně 4). MS (ESI) m/z: 548 (MH^+), 546 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,93 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,64(1H, s), 7,28-7,35 (4H, m), 7,20 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,05-7,07 (2H, m), 4,37 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,00 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,76 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,43 (3H, s), 1,31 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 2. p-Toluensulfonát 2-{4-[2-ethyl-5-(trifluoracetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 231 z 2-{4-[2-ethyl-5-(trifluoracetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu (ze stupně 1) Teplota tání: 92 až 97°C. IR (KBr)v: 1745, 1519, 1458, 1350, 1222,1163, 1122 cm^{-1}

Příklad 353

p-Toluensulfonát 2-{4-[5-acetyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu

Stupeň 1. 1-[1-[4-(2-Hydroxyethyl)fenyl]-2-(1H-pyrazol-3-yl)--1H-benzimidazol-5-yl]ethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 236 z 1-(3-amino-4-{[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]amino}fenyl)ethanonu (z příkladu 78, stupně 2). MS (EI) m/z: 345 (M+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,53 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,48-7,53 (3H, m), 7,37 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,27 (1H, s), 7,18 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,03 (1H, br.s), 4,02 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,05 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,69 (3H, s).

Stupeň 2. 2-{4-[5-Acetyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazol--1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 1-[1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-2-(1H--pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl]ethanonu (ze stupně 1). MS (ESI) m/z: 544 (MH^+), 542 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 8,41 (1H, s), 7,77-7,89 (4H, m), 7,38-7,42 (7H, m), 7,12 (1H, d, J=8,5 Hz), 6,65 (1H, br.s), 4,29 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,96 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,66 (3H, s).

Stupeň 3. p-Toluensulfonát 2-{4-[5-acetyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)--1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 231 z 2-{4-[5-acetyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-1H--benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu (ze stupně 2). Teplota tání: 204°C. IR (KBr) v: 3249, 1755, 1676, 1595, 1517, 1440, 1332, 1207, 1161, 1008 cm^{-1}

Příklad 354

p-Toluensulfonát N-{[(2-{4-[6-chlor-2-[1-(methyloxy)ethyl]-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]-karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu

Stupeň 1. 2-(4-{[5-Chlor-2-[(2-hydroxypropanoyl)amino]-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethylacetát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 339 z 2-(4-{[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethylacetátu (z příkladu 339, stupně 2). MS (EI) m/z: 444 (M^+)

Stupeň 2. 2-{4-[6-Chlor-2-(1-hydroxyethyl)-5-(trifluormethyl)--1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylacetát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 4 příkladu 339 z 2-(4-{[5-chlor-2-[(2-hydroxypropanoyl)amino]-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethylacetátu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,14 (1H, s), 7,48 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,24 (1H, s), 4,88-4,98 (1H, m), 4,38 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,66 (1H, d, J=8,1Hz), 3,08 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,09 (3H, s), 1,57 (3H, d, J=6,6 Hz).

Stupeň 3. 1-[6-Chlor-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-{4-[6-chlor-2-(1-hydroxyethyl)--5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylacetátu

19.02.04

(ze stupně 2). MS (ESI) m/z: 384 (M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,14 (1H, s), 7,49 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,25 (1H, s), 4,89-4,96 (1H, m), 3,98 (2H, t, J=6,2 Hz), 3,36 (1H, d, J=5,5 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,2 Hz), 1,54 (3H, m).

Stupeň 4. 1-[6-Chlor-1-[4-(2-{[(1,1-dimethylethyl)(difenyl)-silyl]oxy}ethyl)fenyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-2--yl]ethanol

Směs 1-[6-chlor-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]ethanolu (ze stupně 3, 461 mg, 1,19 mmol), terc-butyldifenylsilylchloridu (0,35 ml, 1,3 mmol), triethylaminu (0,2 ml, 1,4 mmol) a N,N-dimetylaminopyridinu (6 mg, 0,05 mmol) v dichlormethanu (11 ml) se 4 hodiny míchá pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti a poté se k ní přidá voda (50 ml). Vodná směs se extrahuje dichlormethanem (100 ml). Organická vrstva se promyje vodou (50 ml) a vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem sodným a odstraní se z ní rozpouštědlo. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi hexanu a ethylacetátu (3:1/1:1). Získá se 590 mg (80 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé amorfní látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,14 (1H, s), 7,59-7,63 (4H, m), 7,34-7,46 (8H, m), 7,22-7,30 (3H, m), 4,87-4,96 (1H, m), 3,94 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,29 (1H, d, J=8,1Hz), 2,97 (2H, t, J=6,4 Hz), 1,52 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,03 (9H, s).

Stupeň 5. 6-Chlor-1-[4-(2-{[(1,1-dimethylethyl)(difenyl)-silyl]oxy}ethyl)fenyl]-2-[1-(methyloxy)ethyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol

Roztok 1-[6-chlor-1-[4-(2-{[(1,1-dimethylethyl)(difenyl)-silyl]oxy}ethyl)fenyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-2--yl]ethanolu (ze stupně 4, 590 mg, 0,95 mmol) v dimethylformamidu (10 ml) se smísí s hydridem sodným (45 mg, 1,13 mmol). Ke vzniklé směsi se při teplotě místnosti přidá methyljodid

19.02.04

(0,08 ml, 1,23 mmol). Výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a přidá se k ní voda (30 ml). Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (100 ml). Organická vrstva se promyje vodou (50 ml) a vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem sodným a odstraní se z ní rozpouštědlo. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi hexanu a ethylacetátu (3:1) jako elučního činidla. Získá se 550 mg (91 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bezbarvého oleje. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ :8,17 (1H, s), 7,20-7,70 (15H, m), 4,54 (1H, q, J=6,6 Hz), 3,95 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,22 (3H, s), 2,97 (2H, t, J=6,6 Hz), 1,55 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,03 (9H, s).

Stupeň 6. 2-{4-[6-Chlor-2-[1-(methyloxy)ethyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 90 z 6-chlor-1-[4-(2-{[(1,1-dimethylethyl)(difenyl)silyl]oxy}ethyl)fenyl]-2-[-1-(methyloxy)ethyl]--5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazolu (ze stupně 5). MS (ESI) m/z: 398. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ :8,18 (1H, s), 7,49 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,24 (1H, s), 4,58 (1H, q, J=6,6 Hz), 4,00 (2H, br.s), 3,24 (3H, s), 3,02 (2H, t, J=6,5 Hz), 1,55-1,60 (3H, m).

Stupeň 7. 6-Chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-2-[1-(methyloxy)-ethyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 1 z 2-{4-[6-chlor-2-[1-(methyloxy)-ethyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanolu (ze stupně 6). MS (ESI) m/z: 416 (M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,18 (1H, s), 7,48 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,23 (1H, s), 5,57 (1H, q, J=6,6 Hz), 3,83 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,19-3,24 (5H, m), 1,57 (3H, d, J=6,6 Hz).

19.02.04

Stupeň 8. 1-[4-(2-Azidoethyl)fenyl]-6-chlor-2-]-1-(methyloxy)-ethyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 8 příkladu 1 z 6-chlor-1-[4-(2-chlorethyl)-fenyl]-2-[1-(methyloxy)ethyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazolu (ze stupně 7). MS (ESI) m/z:423 (M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,18 (1H, s), 7,48 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,22 (1H, s), 4,57 (1H, q, =6,6 Hz), 3,63 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,23 (3H, s), 3,04 (2H, t, J=6,9 Hz), 1,56 (3H, d, J=6,6 Hz).

Stupeň 9. 2-{4-[6-Chlor-2-[1-(methyloxy)ethyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 7 příkladu 37 z 1-[4-(2-azidoethyl)fenyl]-6--chlor-2-[1-(methyloxy)ethyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazolu (ze stupně 8). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,18 (1H, s), 7,45 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,24 (1H, s), 4,57 (1H, q, J=6,6 Hz), 3,23 (3H, s), 3,10 (2H, br.s), 2,90 (2H, t, J=6,6 Hz), 1,57 (3H, d, J=6,6 Hz).

Stupeň 10. N-{[(2-{4-[6-Chlor-2-[1-(methyloxy)ethyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazo]-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}--4-methylbenzensulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 z 2-{4-[6-chlor-2-[1-(methyloxy)-ethyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanaminu (ze stupně 9). MS (ESI) m/z: 595 (MH^+), 593 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,18 (1H, s), 7,73 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,42 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,27-7,34 (4H, m), 7,21 (1H, s), 6,76 (1H, br.s), 4,57 (1H, q, J=6,6 Hz), 3,56-3,63 (2H, m), 3,23 (3H, s), 2,96 (2H, t, J=7,1Hz), 2,41 (3H, s), 1,56 (3H, d, J=6,6 Hz).

Stupeň 11. p-Toluensulfonát N-{[(2-{4-[6-chlor-2-[1-(methyloxy)ethyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazo]-1-yl]fenyl}-ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 231 z N-{[(2-{4-[6-chlor-2-[1-(methyloxy)-ethyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol]-1-yl]fenyl}ethyl)-amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu (ze stupně 10). IR (KBr) v: 2873, 1712, 1517, 1454, 1342, 1122, 1033, 1010 cm^{-1}

Příklad 355

p-Toluensulfonát 2-{4-[2-ethyl-5-(1-hydroxyethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu

Stupeň 1. 2-{4-[2-Ethyl-5-(1-hydroxyethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 345 z 2-[4-(5-acetyl-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethyl(4-ethylfenyl)sulfonylkarbamátu (z příkladu 332). MS (ESI) m/z: 508 (MH^+), 506 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,94 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,77 (1H, s), 7,03-7,35 (8H, m), 5,04 (1H, q, J=6,4 Hz), 4,36 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,97 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,74 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,43 (3H, s), 1,56 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,28 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 2. p-Toluensulfonát 2-{4-[2-ethyl-5-(1-hydroxyethyl)-1H-benzimidazo-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)-sulfonylkarbamátu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 231 z 2-{4-[2-ethyl-5-(1-hydroxyethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu (ze stupně 1) Teplota tání: 96 až 110°C. IR (KBr) v: 1743, 1519, 1456, 1163, 1033, 1010 cm^{-1}

Příklad 356

p-Toluensulfonát 2-{4-[2-ethyl-4-methyl-5-(methyloxy)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu

Stupeň 1. 2-(4-{[3-Methyl-4-(methyloxy)-2-nitrofenyl]amino}fenyl)ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 3 příkladu 1 z 1-chlor-3-methyl-4-(methyloxy)-2-nitrobenzenu. MS (EI) m/z: 302 (M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,11-7,20 (3H, m), 6,89-6,96 (3H, m), 6,53 (1H, br.s), 3,83 (5H, br.s), 2,81 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,25 (3H, s).

Stupeň 2. 2-(4-{[2-Amino-3-methyl-4-(methyloxy)fenyl]amino}fenyl)ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 4 příkladu 1 z 2-(4-{[3-methyl-4-(methyloxy)-2-nitrofenyl]amino}fenyl)ethanolu (ze stupně 1). MS (EI) m/z: 272 (M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,03 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,92 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,57 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,32 (2H, d, J=8,6 Hz), 5,01 (1H, br.s), 3,77-3,90 (7H, m), 2,76 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,09 (3H, s).

Stupeň 3. 2-{4-[2-Ethyl-4-methyl-5-(methyloxy)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylpropanoát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-(4-{[2-amino-3-methyl-4-(methyloxy)fenyl]amino}fenyl)ethanolu (ze stupně 2). MS (EI) m/z: 366 (M^+)

Stupeň 4. 2-{4-[2-Ethyl-4-methyl-5-(methyloxy)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-{4-[2-ethyl-4-methyl-5-

19.02.04

-(methyloxy)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylpropanoátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ :7,42 (2H, d, =8,1Hz), 7,27 (2H, d, J=8,1Hz), 6,84 (2H, s), 3,97 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,86 (3H, s), 2,99 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,81 (2H, q, J=7,7 Hz), 2,58 (3H, s), 1,26 (3H, t, J=7,7 Hz).

Stupeň 5. 2-{4-[2-Ethyl-4-methyl-5-(methyloxy)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-{4-[2-ethyl-4-methyl-5-(methyloxy)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanolu (ze stupně 4). MS (ESI) m/z: 508 (MH^+), 506 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,98 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,9 Hz), 6,88-6,91 (6H, m), 4,28 (2H, t, J=6,0 Hz), 3,89 (3H, s), 2,84 (2H, t, J=6,0 Hz), 2,74 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,56 (3H, s), 2,43 (3H, s), 1,05 (3H, t, J=7,5 Hz).

Stupeň 6. p-Toluensulfonát 2-{4-[2-ethyl-4-methyl-5-(methyloxy)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 231 z 2-{4-[2-ethyl-4-methyl-5-(methyloxy)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu (ze stupně 5) Teplota tání: 94 až 103°C. IR (KBr) ν: 1747, 1458, 1232, 1163, 1120 cm^{-1}

Příklad 357

2-[4-(2-Ethyl-5-fenyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-{4-[(4-Brom-2-nitrofenyl)amino]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 162 z 2,5-dibromnitrobenzenu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,43 (1H, br.s), 8,34 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,43-7,39

(1H, m), 7,30 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,20 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,08 (1H, d, J=9,2 Hz), 3,94-3,88 (2H, m), 2,90 (2H, d, J=6,4 Hz), 1,43 (1H, t, J=5,7 Hz).

Stupeň 2. 2-{4-[(2-Amino-4-bromfenyl)amino]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 2 příkladu 28 z 2-{4-[(4-brom-2-nitrofenyl)-amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,08 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,97-6,93 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J=8,3, 2,2 Hz), 6,69 (2H, d, J=8,6 Hz), 5,04 (1H, br.s), 3,80 (2H, br.s), 3,82 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,79 (2H, t, J=6,4 Hz).

Stupeň 3. 2-[4-(5-Brom-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 5 příkladu 1 z 2-{4-[(2-amino-4-bromfenyl)-amino]fenyl}ethanolu (ze stupně 2). MS (EI) m/z 401 (M^+)

Stupeň 4. 2-[4-(5-Brom-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 z 2-[4-(5-brom-2-ethyl-1H-benz-imidazol-1-yl)fenyl]ethylpropionátu (ze stupně 3). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,90 (1H, s), 7,45 (2H, d, J=8,1Hz), 7,26-7,30 (3H, m), 6,96 (1H, d, J=8,4 Hz), 3,98 (2H, m), 3,00 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,78 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 5. 2-[4-(2-Ethyl-5-fenyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethanol

K roztoku 2-[4-(5-brom-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethanolu (ze stupně 4,116 mg, 0,57 mmol) v 1,2-di-methoxyethanu (DME, 6 ml) se přidá $PhB(OH)_2$ (141 mg, 1,16 mmol), K_2CO_3 (240 mg, 1,75 mmol) a $Pd(PPh_3)_4$ (67 mg, 0,06 mmol).

19.02.04

Vzniklá směs se 11 hodin míchá při 95°C a poté zředí vodou. Vodná směs se extrahuje dichlormethanem (4 x 10 ml). Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Hnědý olejovitý zbytek se přečistí preparativní chromatografií na SiO_2 za použití směsi hexanu a ethylacetátu (1:5). Získá se 52 mg (27 %) sloučeniny uvedené v nadpisu. MS (EI) m/z 342 (M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,00 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,65 (2H, dd, J=1,6, 8,4 Hz), 7,42-7,48 (5H, m), 7,32-7,35 (3H, m), 7,15 (2H, .d, J=8,4 Hz), 4,00 (2H, brt), 3,01 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,82 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,37 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 6. 2-[4-(2-Ethyl-5-fenyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-[4-(2-ethyl-5-fenyl-1H-benzimidazol-1--yl)fenyl]ethanolu (ze stupně 5). MS (ESI) m/z 540 $[M+H]^+$, 538 $[M-H]^-$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,00 (1H, s), 7,94 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,65 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,43-7,48 (3H, m), 7,29-7,36 (7H, m), 7,15 (2H, d, J=8,4 Hz), 4,39 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,70 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,43 (s, 3H), 1,35 (3H, t, J=7,6 Hz).

P ř í k l a d 3 5 8

2-{4-[2-Ethyl-5-(5-pyrimidinyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-{4-[2-Ethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]feny}ethanol

K roztoku 2-[4-(5-brom-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenyl]ethanolu (z příkladu 357 stupně 4, 2,5 g, 7,24 mmol) a bis(pinakolato)diboru (1,84 g, 7,24 mmol) v dimethylsulfoxidu se přidá KOAc (2,13 g, 21,7 mmol), 1,1'-bis(difenylfosfino)-ferrocen (241 mg, 0,43 mmol) a $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (362 mg, 0,44

mmol). Výsledná směs se 7 hodin míchá při 80°C a poté zředí vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 80 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Černý olejovitý zbytek se přečistí chromatografií na neutrálním SiO_2 za použití směsi hexanu a ethylacetátu (1:4). Získá se 1,38 g (35 %) sloučeniny uvedené v nadpisu růžové pevné látky. MS (EI) m/z 391 $[M-H]^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,25 (1H, s), 7,64 (2H, dd, J=0,8, 8,1Hz), 7,45 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,08 (1H, d, J=8,1Hz), 3,99 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,00 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,81 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,36 (12H, s), 1,32 (3H, t, J=7,8 Hz).

Stupeň 2. 2-{4-[2-Ethyl-5-(5-pyrimidinyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanol

K roztoku 2-{4-[2-ethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanolu (ze stupně 1, 100 mg, 0,26 mmol) a 5-brompyrimidinu (45 mg, 0,28 mmol) v 1,2-dimethoxyethanu (3,5 ml) se přidá nasycený vodný hydrogenuhličitan sodný (1,2 ml) a tetrakis(trifenylfosfin)-palladium(0) (60 mg, 0,05 mmol). Výsledná směs se 17 hodin míchá při 70°C a poté zředí vodou. Vodná směs se extrahuje dichlormethanem (3 x 10 ml). Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Světle hnědý olejovitý zbytek se přečistí preparativní TLC na SiO_2 za použití směsi dichlormethanu a methanolu (10:1). Získá se 45 mg (50 %) sloučeniny uvedené v nadpisu. MS (EI) m/z 344 (M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,19 (1H, s), 9,00(2H, s), 7,99 (1H, s), 7,49 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,31-7,42 (3H, m), 7,23 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,00 (2H, q, J=6,1Hz), 3,02 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,83 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,39 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 3. 2-{4-[2-Ethyl-5-(5-pyrimidinyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-{4-[2-ethyl-5-(5-pyrimidinyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanolu (ze stupně 2). MS (ESI) m/z 542 $[M+H]^+$, 540 $[M-H]^-$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9,20 (1H, s), 8,97 (2H, s), 7,30-7,42 (4H, m), 7,24 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,14 (2H, d, J=8,2 Hz), 4,41 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,03 (2H, t, J=6,1Hz), 2,89 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,43 (3H, s), 1,34 (3H, t, J=7,4 Hz).

Příklad 359

2-{4-[2-Ethyl-5-(4-pyridinyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-{4-[2-Ethyl-5-(4-pyridinyl)-1H-benzimidazol-1--yl]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 358 z hydrochloridu 4-brompyrimidinu (ze stupně 2). MS (EI) m/z 343 $(M)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,66 (2H, d, J=6,1Hz), 8,07 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,57 (2H, d, J=6,1 Hz), 7,45-7,52 (3H, m), 7,34 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,20 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,00 (2H, br.s), 3,03 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,83 (2H, q, J=7,4 Hz), 1,39 (3H, t, J=7,4 Hz).

Stupeň 2. 2-{4-[2-Ethyl-5-(4-pyridinyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-{4-[2-ethyl-5-(4-pyridinyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanolu (ze stupně 1). MS (ESI) m/z 541 $[M+H]^+$, 539 $[M-H]^-$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,52 (2H, d, J=5,8 Hz), 8,00 (1H, s), 7,94 (2H, d, J=8,1Hz), 7,48 (2H, d, J=5,8 Hz), 7,23-7,40 (5H, m), 7,20 (2H, d, J=8,1Hz), 7,00 (2H, d, J=8,2 Hz), 4,41 (2H, t, J=5,8 Hz), 3,02 (2H, t, J=5,8 Hz), 2,76 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,39 (3H, s), 1,32 (3H, t, J=7,4 Hz).

Příklad 360

2-{4-[2-Ethyl-5-(3-pyridinyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-{4-[2-Ethyl-5-(3-pyridinyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 358 z 3-brompyridinu. MS (EI) m/z 343 $(M)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,91 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,55-8,61 (1H, m), 8,00 (1H, s), 7,90-7,97 (1H, m), 7,48 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,42 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,21 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,00 (2H, m), 3,02 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,83 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,92 (1H, s), 1,39 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 2. 2-{4-[2-Ethyl-5-(3-pyridinyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-{4-[2-ethyl-5-(3-pyridinyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanolu (ze stupně 1). MS (ESI) m/z 541 $[M+H]^+$, 539 $[M-H]^-$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,76 (1H, s), 8,63 (1H, m), 7,87-8,01 (4H, m), 7,22-7,50 (6H, m), 7,23-7,40 (5H, m), 7,16 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,00 (1H, d, J=8,2 Hz), 4,42 (2H, br.s), 3,01 (2H, br.s), 2,74 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,43 (3H, s), 1,31 (3H, t, J=7,4 Hz).

P ř í k l a d 3 6 1

2-{4-[2-Ethyl-5-(2-pyridinyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-{4-[2-Ethyl-5-(2-pyridinyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 358 z 2-brompyridinu. MS (EI) m/z 343 $(M)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,70 (1H, dd, J=1,5, 5,3 Hz), 8,32 (1H,

d, J=1,5 Hz), 8,00 (1H, dd, J=1,5, 8,4 Hz), 7,76-7,80 (2H, m), 7,48 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,16-7,23 (2H, m), 3,93-4,05 (2H, m), 3,01 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,83 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,91 (1H, s), 1,38 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 2. 2-{4-[2-Ethyl-5-(2-pyridinyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-{4-[2-ethyl-5-(2-pyridinyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanolu (ze stupně 1). MS (ESI) m/z 541 $[M+H]^+$, 539 $[M-H]^-$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,68 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,31 (1H, s), 7,88-7,98 (3H, m), 7,73-7,82 (2H, m), 7,17-7,26 (5H, m), 7,07-7,17 (3H, m), 4,29 (2H, t, J=6,3 Hz), 2,90 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,73 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,36 (3H, s), 1,28 (3H, t, J=7,6 Hz).

Příklad 362

2-{4-[2-Ethyl-5-(4-pyridinyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-{4-[2-Ethyl-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 1 příkladu 358 z 4-brom-1-methyl-1H-pyrazolu (Huettel et al., Liebigs Ann. Chem., 1955, 593, 179). MS (EI) m/z 343 (M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,86 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,46 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,28-7,35 (3H, m), 7,09 (2H, d, J=8,2 Hz), 3,99 (2H, m), 3,01 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,81 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 2. 2-{4-[2-Ethyl-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z 2-{4-[2-ethyl-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)--1H-benzimidazol-1-]fenyl}ethanolu (ze stupně 1). MS(ESI) m/z 544 $[M+H]^+$, 542 $[M-H]^-$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,95 (1H, s), 7,92 (1H, s); 7,86 (4H, m), 7,77 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,24-7,40 (7H, m), 7,06 (21H, d, J=7,7 Hz), 4,39 (2H, t, J=6,0 Hz), 3,97 (3H, s), 3,02 (2H, q, J=6,3 Hz), 2,78 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,44 (3H. s), 1,35 (3H, t, J=7,4 Hz).

P ř í k l a d 3 6 3

2-{4-[6-Chlor-2-[3-oxo-3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)-sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 339 z 2-(4-{[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethylacetátu (z příkladu 339, stupně 2) a 4-oxo-4-(1-pyrrolidinyl)butanové kyseliny (McCasland; Proskow, J. Org. Chem., 1957, 22,122.). Teplota tání: 98 až 105°C. IR (KBr) v: 2875, 1747, 1624, 1517, 1400, 1346, 1130, 1085 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 663 (MH^+), 661 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,08 (1H, s), 7,92 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,22-7,36 (7H, m), 4,38 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,49 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,43 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,97-3,07 (4H, m), 2,88 (2H, m), 2,44 (3H, s), 1,94-1,98 (2H, m), 1,82-1,86 (2H, m).

P ř í k l a d 3 6 4

2-{4-[6-Chlor-2-[3-oxo-3-(1-piperidinyl)propyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)-sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 339 z 2-(4-{[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethylacetátu (z příkladu 339, stupně

2) a 4-oxo-4-(1-piperidinyl)butanové kyseliny (Becker, Frederick F.; Banik, Bimal K., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 20, 2877). Teplota tání: 210°C. IR (KBr) v: 1753, 1649, 1515, 1433, 1406, 1366, 1161, 1118, 1091 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 677 (MH^+), 675 ($[M-H]^-$). ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,14 (1H, s), 7,78 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,47-7,56 (4H, m), 7,42 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,31 (1H, s), 4,29 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,37-3,40 (4H, m), 2,92-2,99 (6H, m), 2,36 (3H, s), 1,50-1,56 (4H, m), 1,35-1,36 (2H, m).

Příklad 365

2-{4-[6-Chlor-2-[3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)propyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)-sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 339 z 2-(4-{[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethylacetátu (z příkladu 339, stupně 2) a 4-(2-oxo -1-pyrrolidinyl)butanové kyseliny (Miyano, Seiji; Fujii, Shinichiro; Yamashita, Osamu; Toraishi, Naoko; Sumoto, Kunihiro, J. Heterocycl. Chem., 1982, 19, 1465). Teplota tání: 85 až 90°C. IR (KBr) v: 1745, 1624, 1517, 1433, 1348, 1299, 1161, 1130, 1085 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 663 (MH^+), 661 ($[M-H]^-$). ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,09 (1H, s), 7,91 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,19-7,33 (7H, m), 4,42 (2H, t, J=6,0 Hz), 3,38 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,27 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,00 (2H, t, J=6,0 Hz), 2,70-2,75 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,37-2,40 (2H, m), 1,93-2,04 (4H, m).

Příklad 366

2-{4-[6-Chlor-2-[3-(2-oxo-1-piperidinyl)propyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)-sulfonylkarbamát

19.02.04

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 339 z 2-(4-{[2-amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)fenyl]amino}fenyl)ethylacetátu (z příkladu 339, stupně 2) a 4-(2-oxo-1-piperidinyl)butanové kyseliny (Miyano, Seiji; Fujii, Shinichiro; Yamashita, Osamu; Toraishi, Naoko; Sumoto, Kunihiro, J. Heterocycl. Chem., 1982, 19, 1465). Teplota tání: 98 až 105°C. IR (KBr) v: 1745, 1618, 1433, 1348, 1301, 1230, 1161, 1130, 1085 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 677 (MH^+), 675 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,08 (1H, s), 7,89 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,16-7,29 (7H, m), 4,40 (2H, t, J=5,9 Hz), 3,35 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,25-3,27 (2H, m), 2,98 (2H, t, J=5,9 Hz), 2,73 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,35-2,40 (5H, m), 1,92-1,99 (2H, m), 1,73-1,76 (4H, m).

Příklad 367

N-{[(2-{4-[6-Chlor-2-(1-hydroxyethyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamid

Step 1. 1-[6-Chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 339, stupni 3 a příkladu 1, stupni 5 z 4-chlor-N^2-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-5-(trifluormethyl)-1,2-benzendiaminu a kyseliny mléčné. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,14 (1H, s), 7,49 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,37 (2H, d, J=8,2 Hz), 4,90-4,96(1H, m), 3,83 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,75 (1H, d, H=8,1Hz), 3,22 (2H, t, J=6,8 Hz), 1,57 (3H, d, J=6,9 Hz).

Stupeň 2. N-{[(2-{4-[6-Chlor-2-(1-hydroxyethyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl]ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 z 1-[6-chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-5-

19.02.04

-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]ethanolu (ze stupně 1). Teplota tání: 220°C. IR (KBr) v: 3348, 1706, 1533, 1519, 1434, 1344, 1328, 1126 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 581 (MH^+), 579 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,23 (1H, s), 7,78 (2H, d, J=8,1Hz), 7,32-7,50 (7H, m), 6,58 (1H, br.s), 5,66 (1H, br.s), 4,78 (1H, br.s), 3,30-3,32 (2H, m), 2,79-2,82 (2H, m), 2,34 (3H, s), 1,51 (3H, d, J=6,8 Hz).

Příklad 368

N-{[(2-{4-[2-Acetyl-6-chlor-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamid

Stupeň 1. 1-[6-Chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]ethanon

Roztok 1-[6-chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]ethanolu (z příkladu 367, stupně 1, 400 mg, 1 mmol) v dichlormethanu se smísí s oxidem manganičitým (2,7 g, 32 mmol). Výsledná směs se 24 hodin míchá při teplotě místnosti a přímo přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi hexanu a ethylacetátu (4:1) jako elučního činidla. Získá se 350 mg (88 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,31 (1H, s), 7,44 (2H, d, J=8,1Hz), 7,23-7,28 (3H, m), 3,82 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,21 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,80 (3H, s).

Stupeň 2. N-{[(2-{4-[2-Acetyl-6-chlor-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 z 1-[6-chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]ethanonu (ze stupně 1) Teplota tání: 225°C. IR (KBr) v: 3350, 1697, 1519, 1326, 1294,

19.02.04

1134, 1083 cm^{-1}. MS (ESI) m/z: 579 (MH^+), 577 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,31 (1H, s), 7,74 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,21-7,39 (7H, m), 6,70 (1H, br.s), 3,55-3,62 (2H, m), 2,94 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,81 (3H, s), 2,40 (3H, s).

P ř í k l a d 3 6 9

N-{[(2-{4-[6-Chlor-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4--methylbenzensulfonamid

Stupeň 1. 2-[6-Chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2-propanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 339, stupni 3 a příkladu 1, stupni 5 z 2--hydroxyisomáselné kyseliny a 4-chlor-N^2-[4-(2-chlorethyl)-fenyl]-5-(trifluormethyl)-1,2-benzendiaminu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,13 (1H, s), 7,46 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,2 Hz) 7,00 (1H, s). 3,84 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,38 (1H, s), 3,22 (2H, f, J=7,00 Hz), 1,53 (6H, s).

Stupeň 2. N-{[(2-{4-[6-Chlor-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1- yl]fenyl}ethyl)amino]-karbonyl}-4-methylbenzensulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 z 2-[6-chlor-1-[4-(2-chlorethyl)fenyl]-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2-propanolu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,13 (1H, s), 7,73 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,30-7,39 (6H, m), 6,99 (1H, s), 6,68 (1H, br.s), 3,55-3,66 (2H, m), 2,95 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,42 (3H, s), 1,13 (6H, d, J=6,2 Hz).

P ř í k l a d 3 7 0

19.02.04

p-Toluensulfonát N-{[(2-{4-[6-chlor-2-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-5-(trifluor-methyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)-amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 231 z N-{[(2-{4-[6-chlor-2-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)-amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu (z příkladu 369). Teplota tání: 146 až 150°C. IR (KBr) v: 1685, 1515, 1448, 1340, 1124, 1089, 1010 cm^{-1}

Příklad 371

N-{1-[6-Chlor-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]aminokarbo-nyl)amino]ethyl}fenyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]ethyl}acetamid

Stupeň 1. 1,1-Dimethylethyl-1-[6-chlor-1-[4-(2-hydroxyethyl)-fenyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]ethylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 339, stupni 3 & příkladu 1, stupni 5 z N-(terc-butoxykarbonyl)alaninu a 2-(4-{[2-amino-5-chlor-4-(trifluor-methyl)fenyl]amino}fenyl)ethylacetátu (z příkladu 339, stupni 2). MS (EI) m/z: 483 (M^+) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,12 (1H, s), 7,50 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,35-7,37 (2H, m), 7,24 (1H, s), 5,46 (1H, br.s), 4,92-4,98 (1H, m), 3,95-4,02 (2H, m), 3,00 (2H, t, J=6,5 Hz), 1,43 (3H, s), 1,40 (9H, s).

Stupeň 2. 1,1-Dimethylethyl-1-[6-chlor-1-(4-{2-[({[(4-methyl-fenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-5-(trifluor-methyl)-1H-benzimidazol-2-yl]ethylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 z 1,1-dimethylethyl-1-[6-chlor-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]ethylkarbamátu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,13 (1H,

19.02.04

s), 7,79 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,15-7,35 (7H, m), 6,50 (1H, br.s), 5,55 (1H, d, J=8,6 Hz), 4,88-4,93 (1H, m), 3,46-3,52 (2H, m), 2,87-2,96 (2H m), 2,41 (3H, s), 1,40 (12H, s).

Stupeň 3. N-{[(2-{4-[2-(1-Aminoethyl)-6-chlor -5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl]ethyl)amino]karbonyl}-4--methylbenzensulfonamid

Roztok 1,1-dimethylethyl-1-[6-chlor-1-(4-{2-[({[(4--methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]ethylkarbamátu (ze stupně 2, 190 mg, 0,28 mmol) v dichlormethanu se smísí s trifluoroctovou kyselinou (1 ml). Vzniklá směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a poté se ní přidá voda (10 ml). Vodná směs se extrahuje dichlormethanem (20 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (10 ml), vysuší síranem sodným a odstraní se z ní rozpouštědlo. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi dichlormethanu a methanolu (10:1/5:1) jako elučního činidla. Získá se 160 mg (99 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky. MS (ESI) m/z: 580 (MH^+), 578 ($[M-H]^-$).

Stupeň 4. N-{1-[6-Chlor-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]ethyl}acetamid

Směs N-{[(2-{4-[2-(1-aminoethyl)-6-chlor-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4--methylbenzensulfonamidu (ze stupně 3, 100 mg, 0,17 mmol) v dichlormethanu (12 ml) se smísí s acetylchloridem (0,01 ml, 0,18 mmol). Výsledná směs se 5 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidá voda (10 ml). Vodná směs se extrahuje dichlormethanem (20 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (10 ml), vysuší síranem sodným a odstraní se z ní rozpouštědlo. Surový produkt se přečistí mžiko-

19.02.04

vou chromatografií na sloupci za použití směsi dichlormethanu a methanolu (10:1) jako elučního činidla. Získá se 59 mg (53 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky. MS (ESI) m/z: 622 (MH^+), 620 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,14 (1H, s), 7,80 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,25-7,40 (7H, m), 7,00 (1H, br.s), 6,03 (1H, br.s), 5,15-5,20 (1H, m), 3,43-3,68 (2H, m), 2,88-2,98 (2H, m), 2,39 (3H, s), 1,96 (3H, s), 1,51 (3H, d, J=6,9 Hz).

Příklad 372

Mono-p-toluensulfonát N-{1-[6-chlor-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]ethyl}acetamidu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 231 z N-{1-[6-chlor-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]ethyl}acetamidu (z příkladu 371). Teplota tání: 135 až 142°C. IR (KBr) v: 3267, 1676, 1517, 1456, 1236,1163, 1122, 1010 cm^{-1}

Příklad 373

2-{4-[2-Ethyl-5-(fenylkarbonyl])-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Stupeň 1. (3-Amino-4-{[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]amino}-fenyl)(fenyl)methanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 78 z (4-chlor-3-nitrofenyl)(fenyl)methanonu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,77 (2H, d, J=6,9 Hz), 7,42-7,55 (3H, m), 7,36 (1H, s), 7,14-7,25 (4H, m), 6,97 (2H, d, J=8,5 Hz), 5,64 (1H, s), 3,83-3,89 (2H, m), 3,64 (2H, br.s), 2,84 (2H, t, J=6,6 Hz), 1,47 (1H, br.s).

19.02.04

Stupeň 2. {2-Ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-1H-benzimidazol-5-yl}(fenyl)methanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 z (3-amino-4-{[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-amino}fenyl)(fenyl)methanonu (ze stupně 1). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,21 (1H, s), 7,80-7,84 (3H, m), 7,44-7,57 (5H, m), 7,27-7,34 (2H, m), 7,18 (1H, d, J=8,4 Hz), 3,98-4,03 (2H, m), 3,02 (2H, t, =6,3 Hz), 2,81 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,89 (1H, t, J=5,4 Hz), 1,37 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 3. 2-{4-[2-Ethyl-5-(fenylkarbonyl)-1H-benzimidazol-1--yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z {2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-1H--benzimidazol-5-yl}(fenyl)methanonu (ze stupně 2). MS (ESI) m/z: 568 (MH^+), 566 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,21 (1H, s), 7,92 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,79-7,84 (3H, m), 7,44-7,58 (3H, m), 7,23-7,36 (6H, m), 7,15 (1H, d, J=8,6 Hz), 4,37 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,79 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,42 (3H, s), 1,34 (3H, t, J=7,6 Hz).

P ř í k l a d 3 7 4

Mono-p-toluensulfonát 2-{4-[2-ethyl-5-(fenylkarbonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 231 z 2-{4-[2-ethyl-5-(fenylkarbonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu (z příkladu 373). Teplota tání: 102 až 107°C. IR (KBr) v: 1747, 1654, 1517, 1448, 1033, 1008 cm^{-1}

P ř í k l a d 3 7 5

N-{[(2-{4-[2-Ethyl-5-(fenylkarbonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamid

Stupeň 1. N-{[(2-{4-[2-Ethyl-5-(fenylkarbonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 78 z {2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-1H--benzimidazol-5-yl}(fenyl)methanonu (z příkladu 373, stupně 2). MS (ESI) m/z: 567 (MH^+), 565 ($[M-H]^-$) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,20 (1H, s), 7,72-7,83 (5H, m), 7,28-7,60 (9H, m), 7,15 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,74 (1H, br.s), 3,59 (2H, m), 2,94 (2H, t, J=7,1Hz), 2,82 (2H, q, J=7,4 Hz) 2,39 (3H, s), 1,35 (3H, t, J=7,4 Hz).

Příklad 376

Mono-p-toluensulfonát N-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(fenylkarbonyl)-1H--benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 231 z N-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(fenylkarbonyl)-1H--benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamid (z příkladu 375). Teplota tání: 198°C. IR (KBr) ν: 1697, 1660, 1596, 1519, 1446, 1319, 1035 cm^{-1}

Příklad 377

2-{4-[2-[1-(Acetylamino)-1-methylethyl]-6-chlor-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)-sulfonylkarbamát

Stupeň 1. 2-{4-[6-Chlor-2-(1-chlor-1-methylethyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylacetát

19.02.04

K roztoku 2-{4-[6-chlor-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylacetát (300 mg, 0,68 mmol) v dichlormethanu (15 ml) se přidá thionylchlorid (0,07 ml, 1,02 mmol). Reakční směs se přes noc zahřívá ke zpětnému toku a poté nalije do vody (10 ml). Vodná směs se extrahuje dichlormethanem (30 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (10 ml), vysuší síranem sodným a odstraní se z ní rozpouštědlo. Získá se 273 mg (87 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé amorfní látky. MS (EI) m/z: 458 (M^+)

Stupeň 2. 2-{4-[2-(1-Azido-1-methylethyl)-6-chlor-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylacetát

Směs 2-{4-[6-chlor-2-(1-chlor-1-methylethyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylacetátu (ze stupně 1, 273 mg, 0,68 mmol), azidu sodného (88 mg, 1,36 mmol) a KI (112 mg, 0,68 mmol) v dimethylformamidu (8 ml) se 5,5 hodiny míchá pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti a poté nalije do vody (5 ml). Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (30 ml). Organická vrstva se promyje vodou (5 ml) a vodným chloridem sodným (10 ml), vysuší síranem sodným a odstraní se z ní rozpouštědlo. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi hexanu a ethylacetátu (2/1) jako elučního činidla. Získá se 133 mg (42 %) sloučeniny uvedené v nadpisu žlutého oleje. MS (EI) m/z: 465 (M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,17 (1H, s), 7,46 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,02 (1H, s), 4,39 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,09 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,08 (3H, s), 1,70 (6H, s).

Stupeň 3. 2-{4-[2-(1-Amino-1-methylethyl)-6-chlor-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylacetát

Směs 2-{4-[2-(1-azido-1-methylethyl)-6-chlor-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylacetátu (ze stupně 2, 133 mg, 0,28 mmol) a Lindlarova katalyzátoru (13 mg)

19.02.04

v methanolu (5 ml) se 2,5 hodiny míchá pod atmosférou vodíku při teplotě místnosti. Ze směsi se filtrací přes vrstvu Celitu odstraní katalyzátor a filtrát se zkoncentruje. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žlutého oleje (121 mg, 98%). MS (EI) m/z: 439 (M^+)

Stupeň 4. 2-{4-[2-[1-(Acetylamino)-1-methylethyl]-6-chlor-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylacetát

K roztoku 2-{4-[2-(1-amino-1-methylethyl)-6-chlor-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylacetátu (ze stupně 3, 121 mg, 0,27 mmol) v dichlormethanu (5 ml) se přidá acetylchlorid (0,02 ml, 0,3 mmol). Reakční směs se 7 hodin míchá při teplotě místnosti a poté se k ní přidá voda (5 ml). Vodná směs se extrahuje dichlormethanem (30 ml). Organická vrstva se promyje vodou (5 ml) a vodným chloridem sodným (10 ml), vysuší síranem sodným a odstraní se z ní rozpouštědlo. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi dichlormethanu a methanolu (10/1) jako elučního činidla. Získá se 76 mg (57 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé amorfní látky. MS (EI) m/z: 481 (M^+). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,14 (1H, s), 7,42 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,91 (1H, s), 4,38 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,07 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,06 (3H, s), 1,75 (6H, s), 1,68 (3H, s).

Stupeň 5. N-{1-[6-Chlor-1-[4-(2-hydroxyethyl) fenyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-methylethyl}acetamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni 6 příkladu 1 2-{4-[2-[1-(acetylamino)-1-methylethyl]-6-chlor-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-ethylacetátu (ze stupně 4). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,13 (1H, s), 7,44 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,92 (1H, s), 5,95 (1H, br.s), 3,98 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,99 (2H, t, J=6,4 Hz), 1,68-1,75 (9H, m).

19.02.04

Stupeň 6. 2-{4-[2-[1-(Acetylamino)-1-methylethyl]-6-chlor-5--(trifluormethyl)-1H-benzimidazol -1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamát

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 z N-{1-[6-chlor-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]--5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-methylethyl}acetamidu (ze stupně 5). MS (ESI) m/z: 637 (MH^+), 635 ($[M-H]^-$). ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ : 8,04 (1H, s), 7,83 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,26 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,93 (1H, s), 4,32 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,02 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,37 (3H, s), 1,75 (6H, s), 1,53 (3H, s).

Příklad 378

p-Toluensulfonát 2-{4-[2-[1-(acetylamino)-1-methylethyl]-6--chlor-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4--methylfenyl)sulfonylkarbamátu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 231 z N-{[(2-{4-[6-chlor-2-[1-(methyloxy)-ethyl]-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol -1-yl]fenyl]ethyl)-amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu (z příkladu 377). IR (KBr) ν: 1751, 1508, 1450, 1340, 1161, 1122 cm^{-1}

Příklad 379

6-Chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[methyl({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5-karboxamid

Stupeň 1. 2-{4-[5-(Aminokarbonyl)-6-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylmethansulfonát

Směs 6-chlor-2-ethyl-1-[4-(2-hydroxyethyl)fenyl]-1H--benzimidazol-5-karboxamidu (z příkladu 111, stupně 4, 500 mg, 1,45 mmol), triethylaminu (293 mg, 2,90 mmol) a methansulfonylchloridu (322 mg, 2,9 mmol) v dichlormethanu (20 ml) se 6

19.02.04

hodin míchá při teplotě místnosti a poté nalije do vody. Vodná směs se extrahuje dichlormethanem (50 ml). Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem sodným a odstraní se z ní rozpouštědlo. Surový produkt se přečistí TLC za použití směsi hexanu a ethylacetátu (1:1) jako elučního činidla. Získá se 304 mg (50 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky. MS (ESI) m/z: 422 ($[M+H]^+$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,54 (1H, s), 7,44 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,13 (1H, s), 3,82 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,19 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,82 (6H, s), 2,75 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 2. 6-Chlor-2-ethyl-1-{4-[2-(methylamino)ethyl]fenyl}--1H-benzimidazol-5-karboxamid

Směs 2-{4-[5-(aminokarbonyl)-6-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethylmethansulfonátu (ze stupně 1, 304 mg, 0,72 mmol), roztoku methylaminu (40% v methanolu, 10 ml) a vody (5 ml) se v uzavřené zkumavce přes noc zahřívá na 100°C a poté rozdělí mezi dichlormethan (30 ml) a vodu (30 ml). Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje dichlormethanem (50 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem sodným a odstraní se z nich rozpouštědlo. Surový produkt se přečistí TLC za použití směsi dichlormethanu a methanolu (10:1) jako elučního činidla. Získá se 154 mg (60 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě žluté pevné látky. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7,54 (1H, s), 7,43 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,12 (1H, s), 3,62 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,82 (6H, s), 2,75 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,34 (2H, t, J=7,6 Hz).

Stupeň 3. 6-Chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[methyl({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5--karboxamid

19.02.04

Reakce se provádí způsobem popsaným ve stupni 10 příkladu 1 za použití 6-chlor-2-ethyl-1-{4-[2-(methylamino}ethyl]-fenyl}-1H-benzimidazol-5-karboxamidu (ze stupně 2). MS (ESI) m/z: 554 (MH^+), 552 ($[M-H]^-$) . ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8,09 (1H, s), 7,97-7,94 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,40-7,31 (4H, m), 7,16-7,13 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,07 (1H, s), 6,36 (1H, br), 3,52 (2H, br), 2,98 (2H, br), 2,93 (3H, s), 2,78-2,69 (2H, d, J=7,6 Hz), 2,42 (3H, s), 1,34-1,28 (3H, t, J=7,6 Hz).

P ř í k l a d 3 8 0

Sodná sůl 6-chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[methyl({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5--karboxamidu

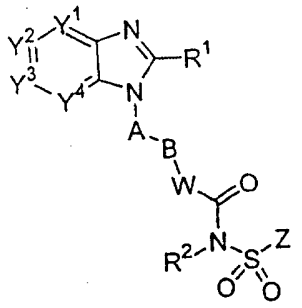
Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 2 z 6-chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[methyl({[(4--methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H--benzimidazol-5-karboxamidu (z příkladu 379). MS (ESI) m/z: 554 (MH^+), 552 ($[M-H]^-$).

19.02.04

P A T E N T O V É N Á R O K Y

2007-929

1. Sloučeniny obecného vzorce I



(I)

kde

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou nezávisle zvoleny z N, CH nebo C(L);

R^1 představuje vodík, C_{1-8} alkylskupinu, C_{2-8} alkenylskupinu, C_{2-8} alkynylskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, C_{1-8} alkoxyskupinu, halogensubstituovanou C_{1-8} alkoxyskupinu, skupinu C_{1-8} alkyl-$S(O)_m$-, Q^1-, pyrrolidinylskupinu, piperidylskupinu, oxopyrrolidinylskupinu, oxopiperidylskupinu, aminoskupinu, mono- nebo di(C_{1-8} alkyl)aminoskupinu, skupinu C_{1-4}alkyl-C(=O)-$N(R^3)$- nebo C_{1-4}alkyl-$S(O)_m$-$N(R^3)$-, přičemž tato C_{1-8} alkyl-, C_{2-8} alkenyl- a C_{2-8} alkynylskupina je popřípadě substituována halogenem, C_{1-3} alkylskupinou, hydroxyskupinou, oxoskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-$S(O)_m$-, C_{3-7} cykloalkylskupinou, kyanoskupinou, indanylskupinou, 1,2,3,4-tetrahydronaftylskupinou, 1,2-dihydronaftylskupinou, pyrrolidinylskupinou, piperidylskupinou, oxopyrrolidinylskupinou, oxopiperidylskupinou, skupinou Q^1-, Q^1-C(=O)-, Q^1-O-, Q^1-$S(O)_m$-, Q^1-C_{1-4}alkyl-O-, Q^1-C_{1-4}alkyl-$S(O)_m$-, Q^1-C_{1-4}alkyl-C(O)-$N(R^3)$-, Q^1-C_{1-4}alkyl-$N(R^3)$- nebo C_{1-4}alkyl-C(O)-$N(R^3)$-;

Q^1 představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 4 hetero-

19.02.04

atomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry a je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinou, C_{1-4} alkylthioskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, mono- nebo di(C_{1-4}alkyl)aminoskupinou, kyanoskupinou, skupinou HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4}alkylskupinou, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou, aminosulfonylskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-C(=O)-, HO(O=)C-, C_{1-4}alkyl-O(O=)C-, $R^3N(R^4)C(=O)$-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinou, C_{3-7} cykloalkylskupinou, skupinou $R^3C(=O)N(R^4)$- nebo $NH_2(HN=)C$-;

A představuje 5- až 6členný monocyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 3 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry a je popřípadě substituován až 3 substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, C_{1-4} alkylskupiny, halogensubstituované C_{1-4} alkylskupiny, hydroxyskupiny, C_{1-4} alkoxyskupiny, halogensubstituované C_{1-4} alkoxyskupiny, C_{1-4}alkylthioskupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, mono- a di(C_{1-4} alkyl)aminoskupiny, kyanoskupiny, skupiny HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy--C_{1-4}alkylskupiny, C-$_{1-4}$ alkylsulfonylskupiny, aminosulfonylskupiny, acetylskupiny, skupiny $R^3N(R^4)C(=O)$-, HO(O=)C-, C_{1-4}alkyl-O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupiny, C_{3-7} cykloalkylskupiny, skupiny $R^3C(=O)N(R^4)$- a $NH_2(HN=)C$-;

B představuje halogensubstituovaný C_{1-6} alkylen, C_{3-7} cykloalkylen, C_{2-6} alkenylen, C_{2-6} alkynylen, -O-C_{1-5} alkylen, C_{1-2} alkylen-O-C_{1-2} alkylen nebo C_{1-6} alkylen popřípadě substituovaný oxoskupinou nebo C_{1-3} alkylskupinou;

W představuje skupinu NH, N-C_{1-4} alkyl, O, S, N-OR^5 nebo kovalentní vazbu;

R^2 představuje vodík, C_{1-4} alkylskupinu, hydroxyskupinu nebo C_{1-4} alkoxyskupinu;

Z představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 3 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry a je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkenylskupinou, C_{1-4} alkynylskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinou, C_{1-4} alkylthioskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminoskupinou, kyanoskupinou, skupinou HO-C_{1-4}alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4}alkylskupinou, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou, aminosulfonylskupinou, skupinou C_{1-4}alkyl-C(=O)-, $R^3C(=O)N(R^4)$-, HO(O=)C- nebo C_{1-4}alkyl-O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinou, C_{3-7} cykloalkylskupinou, skupinou $NH_2(HN=)C$-, Q^2-$S(O)_m$-, Q^2-O-, Q^2-$N(R^3)$- nebo Q^2-;

L představuje halogen, C_{1-4} alkylskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinu, hydroxyskupinu, C_{1-4} alkoxyskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinu, C_{1-4} alkylthioskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, mono- nebo di-(C_{1-4} alkyl)aminoskupinu, kyanoskupinu, skupinu HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4}alkylskupinu, C_{1-4} alkylsulfonylskupinu, aminosulfonylskupinu, skupinu C_{1-4}alkylC(=O)-, HO(O=)C-, C_{1-4}alkyl-O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, skupinu $R^3C(=O)N(R^4)$-, $NH_2(HN=)C$-, $R^3N(R^4)C(=O)$-, $R^3N(R^4)S(O)_m$-, Q^2-, Q^2-C(=O)-, Q^2-O-, Q^2-C_{1-4}alkyl-O-, nebo dvě sousední skupiny L jsou spolu popřípadě spojeny za vzniku alkylenového řetězce se 3 nebo 4 členy, kde jeden nebo dva atomy uhlíku, které spolu nesousedí, jsou popřípadě nahrazeny atomy kyslíku;

m představuje číslo 0, 1 nebo 2;

R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny z vodíku a C_{1-4} alkylskupiny;

19.02.04

R^5 představuje vodík, C_{1-4} alkylskupinu nebo skupinu C_{1-4} alkyl-(O=)C- nebo C_{1-4} alkyl-O-(O=)C-; a

Q^2 představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh nebo 5- až 12členný tricyklický kruh, který popřípadě obsahuje až 3 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry, přičemž 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkenylskupinou, C_{1-4} alkynylskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinou, C_{1-4} alkylthioskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, mono- nebo di-(C_{1-4} alkyl)aminoskupinou, kyanoskupinou, skupinou HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4}alkylskupinou, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou, aminosulfonylskupinou, skupinou C_{1-4}alkyl-(O=)C-, $R^3(R^4)C(=O)N$-, HO(O=)C-, C_{1-4} alkyl-O(O=)C-, C_{1-4} alkyl--sulfonylaminoskupinou, C_{3-7} cykloalkylskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-C(=O)NH- nebo $NH_2(HN=)C$-;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

2. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z dusíku a skupin CH a C(L);

R^1 představuje vodík, C_{1-8} alkylskupinu, C_{2-8} alkenylskupinu, C_{2-8} alkynylskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, C_{1-8} alkoxyskupinu, halogensubstituovanou C_{1-8} alkoxyskupinu, skupinu C_{1-8} alkyl-$S(O)_m$-, Q^1-, pyrrolidinylskupinu, piperidylskupinu, oxopyrrolidinylskupinu, oxopiperidylskupinu, aminoskupinu, mono- nebo di(C_{1-8} alkyl)aminoskupinu, skupinu C_{1-4}alkyl-C(=O)-$N(R^3)$- nebo C_{1-4}alkyl-$S(O)_m$-$N(R^3)$-, přičemž C_{1-8} alkylskupina, C_{2-8} alkenylskupina a C_{2-8} alkynylskupina jsou

19.02.04

popřípadě substituovány halogenem, C_{1-3} alkylskupinou, hydroxyskupinou, oxoskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-$S(O)_m$-, C_{3-7} cykloalkylskupinou, kyanoskupinou, indanylskupinou, 1,2,3,4-tetrahydronaftylskupinou, 1,2-dihydronaftylskupinou, pyrrolidinylskupinou, piperidylskupinou, oxopyrrolidinylskupinou, oxopiperidylskupinou, skupinou Q^1-, Q^1-C(=O)-, Q^1-O-, Q^1-$S(O)_m$-, Q^1-C_{1-4}alkyl-O-, Q^1-C_{1-4}alkyl-$S(O)_m$-, Q^1-C_{1-4}alkyl-C(=O)-$N(R^3)$- nebo C_{1-4}alkyl-C(=O)-$N(R^3)$-;

Q^1 představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 4 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry, a je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinou, C_{1-4} alkylthioskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminoskupinou, kyanoskupinou, skupinou HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4}alkyl, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou, aminosulfonylskupinou, skupinou C_{1-4} alkylC(=O)-, HO(O=)C-, C_{1-4} alkyl-O(O)C-, $R^3N(R^4)C(=O)$-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinou, C_{3-7} cykloalkylskupinou, skupinou $R^3C(=O)N(R^4)$- nebo $NH_2(HN=)C$-;

A představuje 5- až 6členný monocyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 2 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry, přičemž tento 5- až 6členný monocyklický aromatický kruh je popřípadě substituován až 2 substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, C_{1-4} alkylskupiny, halogensubstituované C_{1-4} alkylskupiny, hydroxyskupiny, C_{1-4} alkoxyskupiny a halogensubstituované C_{1-4} alkoxyskupiny;

B představuje C_{3-7} cykloalkylen nebo C_{1-6} alkylen popřípadě substituovaný oxoskupinou nebo C_{1-3} alkylskupinou;

W představuje skupinu NH, N-C_{1-4} alkyl, O nebo N-OH;

R^2 představuje vodík nebo C_{1-4} alkylskupinu;

Z představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 3 heteroatomy zvolené z dusíku a síry, přičemž tento 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkenylskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, kyanoskupinou, HO-C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou, aminosulfonylskupinou, skupinou C_{1-4} alkylC(=O)-, $R^3C(=O)N(R^4)$-, HO(O=)C-, C_{1-4} alkyl-O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinou, skupinou C_{1-4}alkyl-C(=O)NH-, Q^2-S(O)$_m$-, Q^2-O-, Q^2-N(R^3)- nebo Q^2-;

L představuje halogen, C_{1-4} alkylskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinu, hydroxyskupinu, C_{1-4} alkoxyskupinu, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminoskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinu, kyanoskupinu, HO-C_{1-4} alkylskupinu, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkylskupinu, C_{1-4} alkylsulfonylskupinu, aminosulfonylskupinu, skupinu C_{1-4} alkylC(=O)-, HO(O=)C-, C_{1-4} alkyl--O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, skupinu $R^3C(=O)N(R^4)$-, $R^3N(R^4)C(=O)$-, $R^3N(R^4)S(O)_m$-, Q^2-; Q^2-C(=O)-, Q^2-O-, Q^2-C_{1-4}alkyl-O-, nebo dvě sousední skupiny L jsou popřípadě spojeny za vzniku alkylenového řetězce se 3 nebo 4 členy, kde jsou jeden nebo dva atomy uhlíku, které spolu nesousedí, popřípadě nahrazeny atomy kyslíku;

m představuje číslo 0 nebo 2;

R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny z vodíku a C_{1-4} alkylskupiny; a

Q^2 představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, nebo 8- až 12členný tricyklický kruh popřípadě obsahující až 3 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry, přičemž 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4}

19.02.04

alkenylskupinou, C_{1-4} alkynylskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinou, C_{1-4} alkylthioskupinou, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminoskupinou, kyanoskupinou, HO-C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou, aminosulfonylskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-(O=)C-, $R^3(R^4)C(=O)N$-, HO(O=)C-, C_{1-4} alkyl--O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinou, C_{3-7} cykloalkylskupinou nebo skupinou C_{1-4} alkyl-C(=O)NH-;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

3. Sloučeniny podle nároku 2 obecného vzorce I, kde

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z N, CH a C(L);

R^1 představuje vodík, C_{1-8} alkylskupinu, C_{2-8} alkenylskupinu, C_{2-8} alkynylskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, skupinu Q^1-, pyrrolidinylskupinu, piperidylskupinu, oxopyrrolidinylskupinu, oxopiperidylskupinu, aminoskupinu, mono- nebo di(C_{1-8} alkyl)aminoskupinu, přičemž C_{1-8} alkylskupina je popřípadě substituována halogenem, C_{1-3} alkylskupinou, hydroxyskupinou, oxoskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-$S(O)_m$-, C_{3-7} cykloalkylskupinou, kyanoskupinou, indanylskupinou, pyrrolidinylskupinou, piperidylskupinou, oxopyrrolidinylskupinou, oxopiperidylskupinou, skupinou Q^1-, Q^1-C(O)-, Q^1-O-, Q^1-S-, Q^1-C_{1-4} alkyl-O- nebo C_{1-4}alkyl-C(O)-N(R^3)-;

Q^1 představuje 5- až 12členný monocyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 4 heteroatomy zvolené z dusíku a síry a je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou a skupinou C_{1-4} alkylC(=O)-;

19.02.04

A představuje 5- až 6členný monocyklický aromatický kruh popřípadě substituovaný halogenem, C_{1-4} alkylskupinou nebo C_{1-4} alkoxyskupinou;

B představuje C_{3-7} cykloalkylen nebo C_{1-6} alkylen popřípadě substituovaný oxoskupinou nebo C_{1-3} alkylskupinou;

W představuje skupinu NH, N-C_{1-4} alkyl, O nebo N-OH;

R^2 představuje vodík nebo C_{1-4} alkylskupinu;

Z představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 3 heteroatomy zvolené z dusíku a síry, přičemž tento 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh je popřípadě substituován halogenem C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkenylskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, kyanoskupinou, skupinou $R^3C(=O)N(R^4)$-, C_{1-4} alkyl-O(O=)C-, Q^2-$S(O)_m$-, Q^2-O-, Q^2-$N(R^3)$- nebo Q^2-;

L představuje halogen, C_{1-4} alkylskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinu, hydroxyskupinu, C_{1-4} alkoxyskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinu, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminoskupinu, kyanoskupinu, HO-C_{1-4} alkylskupinu, C_{1-4} alkylsulfonylskupinu, aminosulfonylskupinu, skupinu C_{1-4} alkyl-C(=O)-, HO(O=)C-, C_{1-4} alkyl-O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, skupinu $R^3C(=O)N(R^4)$-, $R^3N(R^4)C(=O)$-, $R^3N(R^4)S(O)_m$-, Q^2-, Q^2-C(=O)-, Q^2-O-, Q^2-C_{1-4}alkyl--O-, nebo dvě sousední skupiny L jsou popřípadě spojeny za vzniku alkylenového řetězce se 3 nebo 4 členy, kde jeden nebo dva atomy uhlíku, které spolu nesousedí, jsou popřípadě nahrazeny atomy kyslíku;

m představuje číslo 0 nebo 2;

19.02.04

R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny z vodíku a C_{1-4} alkylskupiny; a

Q^2 představuje 5- nebo 6členný monocyklický aromatický kruh nebo 8- až 12členný tricyklický kruh obsahující až 3 heteroatomy zvolené z dusíku a síry, přičemž 5- nebo 6členný monocyklický aromatický kruh je popřípadě substituován halogenem;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

4. Sloučeniny podle nároku 3 obecného vzorce I, kde

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z N, CH a C(L);

R^1 představuje vodík, C_{1-8} alkylskupinu, C_{2-8} alkenylskupinu, C_{2-8} alkynylskupinu nebo C_{3-7} cykloalkylskupinu, přičemž C_{1-8} alkylskupina je popřípadě substituována halogenem, C_{1-3} alkylskupinou, hydroxyskupinou, oxoskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-$S(O)_m$-, C_{3-7} cykloalkylskupinou, kyanoskupinou, indanylskupinou, pyrrolidinylskupinou, piperidylskupinou, oxopyrrolidinylskupinou, oxopiperidylskupinou, skupinou Q^1-, Q^1-C(=O)-, Q^1-O-, Q^1-S-, Q^1-C_{1-4} alkyl-O- nebo C_{1-4}alkyl-C(O)-N(R^3)-;

Q^1 představuje 5- nebo 6členný monocyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 4 heteroatomy zvolené z dusíku a síry;

A představuje 5- až 6členný monocyklický aromatický kruhový systém, který je popřípadě substituován halogenem nebo C_{1-4} alkylskupinou;

B představuje nebo C_{3-7} cykloalkylen nebo C_{1-6} alkylen popřípadě substituovaný oxoskupinou nebo C_{1-3} alkylskupinou;

W představuje skupinu NH, N-C_{1-4} alkyl, O nebo N-OH;

19.02.04

R^2 představuje vodík nebo C_{1-4} alkylskupinu;

Z představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 3 heteroatomy zvolené z dusíku a síry, přičemž tento 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkenylskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, kyanoskupinou, skupinou $R^3C(=O)N(R^4)$-, C_{1-4} alkyl-O(O=)C-, Q^2-S(O)$_m$-, Q^2-O-, Q^2-N(R^3)- nebo Q^2-;

L představuje halogen, C_{1-4} alkylskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinu, hydroxyskupinu, C_{1-4} alkoxyskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinu, kyanoskupinu, HO-C_{1-4} alkylskupinu, C_{1-4} alkylsulfonylskupinu, aminosulfonylskupinu, skupinu C_{1-4} alkylC(=O), HO(O=)C-, C_{1-4} alkyl-O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, skupinu $R^3C(=O)NR^4$-, $R^3N(R^4)C(=O)$-, $R^3N(R^4)S(O)_m$-, Q^2-, Q^2-C(=O)-, Q^2-O-, Q^2-C_{1-4}alkyl-O-, nebo dvě sousední skupiny L jsou popřípadě spojeny za vzniku alkylenového řetězce se 3 nebo 4 členy, kde jeden nebo dva atomy uhlíku, které spolu nesousedí, jsou popřípadě nahrazeny atomy kyslíku;

m představuje číslo 0 nebo 2;

R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny z vodíku a C_{1-4} alkylskupiny; a

Q^2 představuje 5- nebo 6členný monocyklický aromatický kruh nebo 8- až 12členný tricyklický kruh popřípadě obsahující 1 atom síry, přičemž 5- nebo 6členný monocyklický aromatický kruh je popřípadě substituován halogenem;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

19.02.04

5. Sloučeniny podle nároku 4 obecného vzorce I, kde

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z N, CH a C(L);

R^1 představuje C_{1-5} alkylskupinu nebo C_{3-7} cykloalkylskupinu, přičemž C_{1-5} alkylskupina je popřípadě substituována C_{1-3} alkylskupinou, hydroxyskupinou, oxoskupinou, pyrrolidinylskupinou, piperidylskupinou, oxopyrrolidinylskupinou, oxopiperidylskupinou, skupinou Q^1- nebo C_{1-4}alkyl-C(O)-N(H)-;

Q^1 představuje 5- až 12členný monocyklický aromatický kruhový systém, který popřípadě obsahuje až 2 heteroatomy zvolené z dusíku a síry;

A představuje 5- až 6členný monocyklický aromatický kruhový systém;

B představuje C_{1-3} alkylen popřípadě substituovaný C_{1-3} alkylskupinou;

W představuje skupinu NH, N-C_{1-2} alkyl nebo O;

R^2 představuje vodík;

Z představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 3 heteroatomy zvolené z dusíku a síry, přičemž tento 5- až 12členný monocyklický aromatický kruh je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, nitroskupinou, skupinou $R^3C(=O)N(R^4)$- nebo Q^2-;

L představuje halogen, C_{1-4} alkylskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinu, hydroxyskupinu, C_{1-4} alkoxyskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinu, kyanoskupinu, HO-C_{1-4} alkylskupinu, acetylskupinu, skupinu $R^3N(R^4)C(=O)$-, $R^3N(R^4)S(O)_m$-, Q^2- nebo Q^2-C(=O)-, nebo dvě sousední skupiny L jsou spojeny za vzniku methylendioxyskupiny;

19.02.04

R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny z vodíku a C_{1-4} alkylskupiny; a

Q^2 představuje 5- nebo 6členný monocyklický aromatický kruhový systém.

6. Sloučeniny podle nároku 5 obecného vzorce I, kde

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z N, CH a C-L;

R^1 představuje C_{1-5} alkylskupinu popřípadě substituovanou C_{1-3} alkylskupinou, hydroxyskupinou, oxoskupinou, 5- nebo 6členným monocyklickým aromatický kruhem, přičemž tento 5- nebo 6členný monocyklický aromatický kruh obsahuje 1 nebo 2 heteroatomy zvolené z dusíku a síry, nebo skupinou C_{1-4}alkyl-$-C(O)-N(R^3)-$;

A představuje fenylskupinu;

B představuje C_{1-2} alkylen popřípadě substituovaný methylskupinou;

W představuje skupinu NH, $N-CH_3$ nebo O;

R^2 představuje vodík;

Z představuje 5- až 10členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 3 heteroatomy zvolené z dusíku a síry, přičemž 5- až 10členný monocyklický aromatický kruh je popřípadě substituován chlorem, bromem, methylskupinou, nitroskupinou, skupinou $CH_3C(=O)NH-$, $tBuC(=O)NH-$ nebo fenylskupinou; a

L představuje chlor, methylskupinu, trifluormethylskupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, kyanoskupinu, acetylskupinu, skupinu $-C(=O)NH_2$, trifluormethyloxyskupinu, methansulfonylskupinu nebo 1-hydroxy-1-methylethylskupinu,

nebo dvě sousední skupiny L jsou spojeny za vzniku methylendioxyskupiny;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

7. Sloučeniny podle nároku 6 obecného vzorce I, kde

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z N, CH a C-L;

R^1 představuje methylskupinu, ethylskupinu, n-propylskupinu, isopropylskupinu, n-butylskupinu, isobutylskupinu, neopentylskupinu, thiazolylethylskupinu, methylaminoskupinu, dimethylaminoskupinu, pyrrolidinylskupinu, pyridylskupinu nebo 1-acetylamino-1-methylethylskupinu;

A představuje fenylskupinu;

B představuje ethylen nebo propylen;

W představuje skupinu NH, N-CH_3 nebo O;

R^2 představuje vodík;

Z představuje fenylskupinu, pyrazolylskupinu, thiazolylskupinu, thiadiazolylskupinu, thienylskupinu, naftylskupinu nebo benzothienylskupinu, přičemž tato fenylskupina, pyrazolylskupina, thiazolylskupina, thiadiazolylskupina a thienylskupina je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými z chloru, bromu, methylskupiny, acetylaminoskupiny, pivaloylaminoskupiny, nitroskupiny a fenylskupiny; a

L představuje chlor, methylskupinu, trifluormethylskupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, kyanoskupinu, acetylskupinu, skupinu -C(=O)NH_2, trifluormethyloxyskupinu, methansulfonylskupinu nebo 1-hydroxy-1-methylethylskupinu,

nebo dvě sousední skupiny L jsou spojeny za vzniku methylendioxyskupiny;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

8. Sloučeniny podle nároku 7 obecného vzorce I, kde

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou zvoleny tak, že

a) Y^1 a Y^3 představují C(L), Y^2 představuje CH, a Y^4 představuje N;

b) Y^1 představuje CH, Y^2 a Y^3 představují C(L), a Y^4 představuje N;

c) Y^1, Y^2 a Y^3 představují C(L), a Y^4 představuje N;

d) Y^1 a Y^3 představují C(L), Y^2 představuje N, a Y^4 představuje CH;

e) Y^1 představuje C(L), a Y^2, Y^3 a Y^4 představují CH;

f) Y^1, Y^3 a Y^4 představují CH, a Y^2 představuje C(L);

g) Y^1, Y^2 a Y^3 představují CH, a Y^4 představuje C(L);

h) Y^1 a Y^2 představují C(L), a Y^3 a Y^4 představují CH;

i) Y^1 a Y^3 představují C(L), a Y^2 a Y^4 představují CH;

j) Y^1 a Y^4 představují CH, a Y^2 a Y^3 představují C(L);

k) Y^1 a Y^2 představují CH, Y^3 představuje C(L), a Y^4 představuje N;

l) Y^1 a Y^3 představují CH, Y^2 představuje C(L), a Y^4 představuje N;

m) Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 představují CH;

19.02.04

n) Y^1 a Y^2 představují C(L), Y^3 představuje CH, a Y^4 představuje N;

o) Y^1, Y^2 a Y^4 představují CH, a Y^3 představuje C(L);

p) Y^1 a Y^2 představují C(L), Y^3 představuje N, a Y^4 představuje CH;

q) Y^1 a Y^3 představují C(L), a Y^2 a Y^4 představují N;

r) Y^1 představuje C(L), Y^2 a Y^3 představují CH, a Y^4 představuje N; a

s) Y^2 představuje C(L), Y^1 a Y^3 představují CH, a Y^4 představuje N;

R^1 představuje methyl-, ethyl-, n-propyl-, isopropyl-, n--butyl-, isobutyl-, neopentyl-, thiazolylethyl-, methylamino-, dimethylamino-, pyrrolidinyl-, pyridyl- nebo 1-acetylamino-1-methylethylskupinu;

A představuje fenylskupinu;

B představuje ethylen nebo propylen;

W představuje skupinu NH, N-CH_3 nebo O;

R^2 představuje vodík;

Z představuje fenyl-, pyrazolyl-, thiazolyl,- thiadiazolyl-, thienyl-, naftyl- nebo benzothienylskupinu, přičemž tato fenyl-, pyrazolyl-, thiazolyl-, thiadiazolyl- a thienylskupina je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými z chloru, bromu, methylskupiny, acetylaminoskupiny, pivaloylaminoskupiny, nitroskupiny a fenylskupiny; a

L představuje chlor, methylskupinu, trifluormethylskupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, kyanoskupinu, acetylskupinu, skupinu -C(=O)NH_2, trifluormethyloxyskupinu, methansulfo-

nylskupinu nebo 1-hydroxy-1-methylethylskupinu, nebo dvě sousední skupiny L jsou spojeny za vzniku methylendioxy-skupiny;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

9. Sloučeniny podle nároku 8 obecného vzorce I, kde

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou zvoleny tak, že

a) Y^1 a Y^3 představují C(L), Y^2 představuje CH, a Y^4 představuje N;

b) Y^1 představuje CH, Y^2 a Y^3 představují C(L), a Y^4 představuje N;

c) Y^1, Y^2 a Y^3 představují C(L), a Y^4 představuje N;

d) Y^1 a Y^3 představují C(L), Y^2 představuje N, a Y^4 představuje CH;

e) Y^1 představuje C(L), a Y^2, Y^3 a Y^4 představují CH;

f) Y^1, Y^3 a Y^4 představují CH, a Y^2 představuje C(L);

g) Y^1, Y^2 a Y^3 představují CH, a Y^4 představuje C(L);

h) Y^1 a Y^2 představují C(L), a Y^3 a Y^4 představují CH;

i) Y^1 a Y^3 představují C(L), a Y^2 a Y^4 představují CH; nebo

j) Y^1 a Y^4 představují CH, a Y^2 a Y^3 představují C(L);

R^1 představuje methyl-, ethyl-, n-propyl-, isopropyl-, n--butyl-, isobutyl-, neopentyl-, thiazolylethyl-, methylamino-, dimethylamino-, pyrrolidinyl-, pyridyl- nebo 1-acetylamino-1--methylethylskupinu;

A představuje fenylskupinu;

B představuje ethylen nebo propylen;

W představuje skupinu NH, N-CH_3 nebo O;

R^2 představuje vodík;

Z představuje fenyl-, pyrazolyl-, thiazolyl-, thiadiazolyl-, thienyl-, naftyl- nebo benzothienylskupinu, přičemž tato fenyl-, pyrazolyl-, thiazolyl-, thiadiazolyl- a thienylskupina je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými z chloru, bromu, methylskupiny, acetylaminoskupiny, pivaloylaminoskupiny, nitroskupiny a fenylskupiny; a

L představuje chlor, methylskupinu, trifluormethylskupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, kyanoskupinu, acetylskupinu, skupinu -C(=O)NH_2, trifluormethyloxyskupinu, methansulfonylskupinu nebo 1-hydroxy-1-methylethylskupinu, nebo dvě sousední skupiny L jsou spojeny za vzniku methylendioxyskupiny;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

10. Sloučeniny podle nároku 1 zvolené ze souboru sestávajícího z

3-(4-{2-[({[(5-chlor-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu;

3-(4-{2-[({[(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu;

N-[5-({[({2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin--3-yl)fenyl]ethyl}amino)karbonyl]amino}sulfonyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]acetamidu;

19.02.04

6-ethyl-5-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)-amino]ethyl}fenyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzimidazolu;

6-chlor-5-kyano-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenylsulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu;

2-ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[methyl({[(4-methylfenyl)-sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu;

2-ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-aminokarbonyl)amino]propyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3--yl)fenyl]-1-methylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbo-nyl)amino]ethyl}fenyl)-2-propyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

2-isopropyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

2-butyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

2-isobutyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbo-nyl)amino]ethyl}fenyl)-2-neopentyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbo-nyl)amino]ethyl}fenyl)-2-[2-(1,3-thiazol-2-yl)ethyl]-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu;

3-{4-[2-({[(4-bifenylsulfonyl)amino]karbonyl}amino)ethyl]-fenyl}-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

19.02.04

2-ethyl-5,7-dimethyl-3-{4-[2-({[(1-naftylsulfonyl)amino]karbonyl}amino)ethyl]fenyl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

2-ethyl-5,7-dimethyl-3-{4-[2-({[(2-naftylsulfonyl)amino]karbonyl}amino)ethyl]fenyl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

2-ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(2-thienyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

3-(4-{2-[({[(5-chlor-2-thienyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

3-(4-{2-[({[(4,5-dichlor-2-thienyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

3-{4-[2-({[(1-benzothien-2-ylsulfonyl)amino]karbonyl}amino)ethyl]fenyl}-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

3-(4-{2-[({[(2-chlorfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

2-ethyl-5,6-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

5,6-dichlor-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

5-chlor-2-ethyl-7-methyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

6-kyano-2-ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

2-ethyl-4,6-dimethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridinu;

19.02.04

4-methyl-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)benzimidazolu;

7-chlor-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)benimidazolu;

5-methoxy-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)benzimidazolu;

5-acetyl-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)benzimidazolu;

5-kyano-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu;

2-ethyl-5-hydroxy-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu;

2-ethyl-4,5-dimethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu;

4,6-dimethyl-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)benzimidazolu;

5,6-dimethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbo-nyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu;

5,6-dichlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu;

2-[4-(5,6-dichlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)fenyl]ethyl-(4--methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

6-chlor-5-trifluormethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfo-nyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu;

4-(6-chlor-2-ethyl-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

19.02.04

5-chlor-6-methyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu;

6-chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5-karboxamidu;

2-ethyl-3-{4-[2-({[({3-[hydroxy(oxido)amino]fenyl}sulfonyl)-amino]karbonyl}amino)ethyl]fenyl}-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyridinu;

3-(4-{2-[({[(4-chlorfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]-ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

n-[4-({[({2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin--3-yl)fenyl]ethyl}amino)karbonyl]amino}sulfonyl)fenyl]-2,2-dimethylpropanamidu;

3-(4-(2-[({[(2-chlorfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]-ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

3-(4-(2-[({[(3-chlorfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]-ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

3-(4-{2-[({[(5-chlor-2-thienyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]-ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

3-(4-{2-[({[(5-brom-2-thienyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]-ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

3-(4-{2-[({[(2-bromfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]-ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

3-{4-[2-({[({4-chlor-3-nitrofenyl}sulfonyl)amino]karbonyl}-amino)ethyl]fenyl}-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridinu;

2-[4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

19.02.04

2-(4-[5,7-dimethyl-2-(methylamino)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

N-{[(2-{4-[5,7-dimethyl-2-(methylamino)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzen-sulfonamidu;

N-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(1-hydroxy-1-methylethyl)-1H-benzimi-dazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfon-amidu;

2-ethyl-4,6-dimethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5-karbox-amidu;

2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1--yl]fenyl}ethyl-(2-chlorfenyl)sulfonylkarbamátu;

2-{5-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1--yl]-2-pyridinyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1--yl]fenyl}ethyl-(5-methyl-2-pyridinyl)sulfonylkarbamátu;

2-{4-[6-chlor-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluormethyl)-1H--benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonyl-karbamátu;

2-{4-[6-chlor-2-(4-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benz-imidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

2-{4-[5-(aminokarbonyl)-6-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl]-fenyl}fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

N-{[(2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol--1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu;

2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1--yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

19.02.04

N-[({2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethyl}amino)karbonyl]-2-thiofensulfonamidu;

2-[4-(4,6-dimethyl-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

2-[4-(2-butyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(5-chlor-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonylkarbamátu;

2-{4-[4,6-dimethyl-2-(3-fenylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

2-{4-[6-chlor-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

(1S)-2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-methylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

2-{6-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-3-pyridinyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

N-{[(2-{4-[6-chlor-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu;

N-([(2-{4-[5,7-dimethyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu;

2-{4-[2-(1,1-dimethylethyl)-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]-pyridin-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

2-{4-[2-[1-(acetylamino)-1-methylethyl]-6-chlor-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

19.02.04

6-chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[methyl({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5-karboxamidu

a jejich solí.

11. Sloučeniny podle nároku 1 zvolené ze souboru sestávajícího z

6-ethyl-5-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzimidazolu;

6-chlor-5-kyano-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenylsulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu;

2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5b]pyridin-3-yl)-fenyl]-1-methylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-2-[2-(1,3-thiazol-2-yl)ethyl]-3H--imidazo[4,5-b]pyridinu;

2-ethyl-5,7-dimethyl-3-(4-{2-[({[(2-thienyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

3-(4-{2-[({[(2-chlorfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]-ethyl}fenyl)-2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

2-ethyl-5,6-dimethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

5,6-dichlor-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu;

2-ethyl-4,6-dimethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridinu;

5-methoxy-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)benzimidazolu;

19.02.04

5-acetyl-2-ethyl-3-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)benzimidazolu;

5-kyano-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu;

2-ethyl-5-hydroxy-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu;

2-ethyl-4,5-dimethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazolu;

4-(6-chlor-2-ethyl-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-fenethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

6-chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}-karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5-karboxamidu;

2-[4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

2-{4-[5,7-dimethyl-2-(methylamino)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3--yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

N-{[(2-(4-[5,7-dimethyl-2-(methylamino)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-3-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfon-amidu;

N-{[(2-{4-[2-ethyl-5-(1-hydroxy-1-methylethyl)-1H-benzimi-dazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfon-amidu;

2-ethyl-4,6-dimethyl-1-(4-{2-[({[(4-methylfenyl)sulfonyl]-amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5-karbox-amidu;

2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1--yl]fenyl}ethyl-(2-chlorfenyl)sulfonylkarbamátu;

19.02.04

2-{5-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-2-pyridinyl}ethyl-4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(5-methyl-2-pyridinyl)sulfonylkarbamátu;

2-{4-[6-chlor-2-(1H-pyrazol-3-yl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

2-{4-[6-chlor-2-(4-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

2-{4-[5-(aminokarbonyl)-6-chlor-2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

N-{[(2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu;

2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

N-[({2-[4-(2-ethyl-5,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)fenyl]ethyl}amino)karbonyl]-2-thiofensulfonamidu;

2-[4-(4,6-dimethyl-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

2-[4-(2-butyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-fenyl]ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

2-(4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(5-chlor-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonylkarbamátu;

2-{4-[4,6-dimethyl-2-(3-fenylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

2-{4-[6-chlor-2-(2-pyridinyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

19.02.04

(1S)-2-{4-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}-1-methylethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

2-{6-[6-chlor-2-ethyl-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-3-pyridinyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

N-{[(2-{4-[6-chlor-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu;

N-{[(2-{4-[5,7-dimethyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]fenyl}ethyl)amino]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamidu;

2-{4-[2-(1,1-dimethylethyl)-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

2-{4-[2-[1-(acetylamino)-1-methylethyl]-6-chlor-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]fenyl}ethyl-(4-methylfenyl)sulfonylkarbamátu;

6-chlor-2-ethyl-1-(4-{2-[methyl({[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl)amino]ethyl}fenyl)-1H-benzimidazol-5-karboxamidu

a jejich solí.

12. Farmaceutická kompozice pro léčení poruchy nebo stavu zprostředkovaného prostaglandinem u savce, jako člověka, **vyznačující se tím**, že obsahuje účinné množství sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné soli a farmaceuticky vhodný nosič.

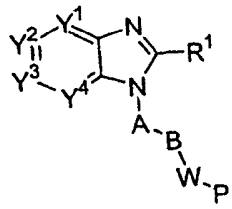
13. Způsob léčení zdravotního stavu, na němž se jako patogeny podílejí prostaglandiny, u savce, jako člověka, **vyznačující se tím**, že se savci, který takové léčení potřebuje,

19.02.04

podává účinné množství sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné soli.

14. Farmaceutická formulace, **vyznačující se tím**, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl a farmaceuticky vhodný nosič a popřípadě jednu nebo více farmakologicky účinných přísad.

15. Sloučeniny obecného vzorce II



(II)

kde

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou nezávisle zvoleny z N, CH nebo C(L);

R^1 představuje vodík, C_{1-8} alkylskupinu, C_{2-8} alkenylskupinu, C_{2-8} alkynylskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, C_{1-8} alkoxyskupinu, halogensubstituovanou C_{1-8} alkoxyskupinu, skupinu C_{1-8} alkyl-$S(O)_m$-, Q^1-, aminoskupinu, mono- nebo di(C_{1-8} alkyl)aminoskupinu, skupinu C_{1-4}alkyl-C(=O)-$N(R^3)$- nebo C_{1-4}alkyl-$S(O)_m$-$N(R^3)$-, přičemž C_{1-8} alkylskupina, C_{2-8} alkenylskupina a C_{2-8} alkynylskupina je popřípadě substituována halogenem, C_{1-3} alkylskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-$S(O)_m$-, C_{3-7} cykloalkylskupinou, kyanoskupinou, indanylskupinou, 1,2,3,4-tetrahydronaftylskupinou, 1,2-dihydronaftylskupinou, skupinou Q^1-, Q^1-C(=O)-, Q^1-O-, Q^1-$S(O)_m$-, Q^1-C_{1-4}alkyl-O-, Q^1-C_{1-4}alkyl-$S(O)_m$-, Q^1-C_{1-4}alkyl-C(O)-$N(R^3)$-, Q^1-C_{1-4}alkyl-$N(R^3)$- nebo C_{1-4}alkyl--C(O)-$N(R^3)$-;

19.02.04

Q^1 představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 4 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry a je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinou, C_{1-4} alkylthioskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, mono- nebo di(C_{1-4}alkyl)aminoskupinou, kyanoskupinou, skupinou HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4}alkylskupinou, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou, aminosulfonylskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-C(=O)-, HO(O=)C-, C_{1-4}alkyl-O(O=)C-, $R^3N(R^4)C(=O)$-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinou, C_{3-7} cykloalkylskupinou, skupinou $R^3C(=O)N(R^4)$- nebo $NH_2(HN=)C$-;

A představuje benzenový kruh popřípadě substituovaný až 3 substituenty, nebo pyridinový kruh popřípadě substituovaný až 3 substituenty, přičemž tyto substituenty jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z halogenu, C_{1-4} alkylskupiny, halogensubstituované C_{1-4} alkylskupiny, hydroxyskupiny, C_{1-4} alkoxyskupiny, halogensubstituované C_{1-4} alkoxyskupiny, C_{1-4}alkylthioskupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, mono- a di(C_{1-4} alkyl)aminoskupiny, kyanoskupiny, skupiny HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4}alkylskupiny, C_{1-4} alkylsulfonylsku-piny, aminosulfonylskupiny, acetylskupiny, skupiny $R^3N(R^4)C(=O)$-, HO(O=)C-, C_{1-4}alkyl-O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupiny, C_{3-7} cykloalkylskupiny, skupiny $R^3C(=O)N(R^4)$- a $NH_2(HN=)C$-;

B představuje C_{2-6} alkylen, C_{3-7} cykloalkylen, C_{2-6} alkenylen, nebo C_{2-6} alkynylen popřípadě substituovaný C_{1-3} alkylskupinou;

W představuje skupinu NH nebo O;

P představuje vodík, chránicí skupinu nebo skupinu Q^3-OC(=O)-;

19.02.04

Q^3 představuje 6- až 10členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh popřípadě substituovaný halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, C_{1-4} alkylthioskupinou, nitroskupinou, kyanoskupinou, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou, skupinou C_{1-4}alkylC(=O)-, HO(O=)C- nebo C_{1-4}alkyl-O(O=)C-;

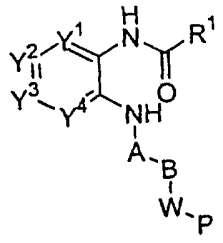
L představuje halogen, C_{1-4} alkylskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinu, hydroxyskupinu, C_{1-4} alkoxyskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinu, C_{1-4} alkylthioskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, mono- nebo di-(C_{1-4} alkyl)aminoskupinu, kyanoskupinu, skupinu HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4}alkylskupinu, C_{1-4} alkylsulfonylskupinu, aminosulfonylskupinu, skupinu C_{1-4}alkylC(=O)-, HO(O=)C-, C_{1-4}alkyl-O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, skupinu $R^3C(=O)N(R^4)$-, $NH_2(HN=)C$-, $R^3N(R^4)C(=O)$- nebo $R^3N(R^4)S(O)_m$-, nebo dvě sousední skupiny L jsou popřípadě spojeny za vzniku alkylenového řetězce se 3 nebo 4 členy, kde jeden nebo dva atomy uhlíku, které spolu nesousedí, jsou popřípadě nahrazeny atomy kyslíku;

m představuje číslo 0, 1 nebo 2; a

R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny z vodíku a C_{1-4} alkylskupiny;

a jejich soli.

16. Sloučeniny obecného vzorce III



(III)

kde

19.02.04

Y^1, Y^2, Y^3 a Y^4 jsou nezávisle zvoleny z N, CH nebo C(L);

R^1 představuje vodík, C_{1-8} alkylskupinu, C_{2-8} alkenylskupinu, C_{2-8} alkynylskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, C_{1-8} alkoxyskupinu, halogensubstituovanou C_{1-8} alkoxyskupinu, skupinu C_{1-8} alkyl-$S(O)_m$-, Q^1-, aminoskupinu, mono- nebo di(C_{1-8} alkyl)aminoskupinu, skupinu C_{1-4}alkyl-C(=O)-$N(R^3)$- nebo C_{1-4}alkyl-$S(O)_m$-$N(R^3)$-, přičemž C_{1-8} alkylskupina, C_{2-8} alkenylskupina a C_{2-8} alkynylskupina je popřípadě substituována halogenem, C_{1-3} alkylskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-$S(O)_m$-, C_{3-7} cykloalkylskupinou, kyanoskupinou, indanylskupinou, 1,2,3,4-tetrahydronaftylskupinou, 1,2-dihydronaftylskupinou, skupinou Q^1-, Q^1-C(=O)-, Q^1-O-, Q^1-$S(O)_m$-, Q^1-C_{1-4}alkyl-O-, Q^1-C_{1-4}alkyl-$S(O)_m$-, Q^1-C_{1-4}alkyl-C(O)-$N(R^3)$-, Q^1-C_{1-4}alkyl-$N(R^3)$- nebo C_{1-4}alkyl--C(O)-$N(R^3)$-;

Q^1 představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 4 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry a je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinou, C_{1-4} alkylthioskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, mono- nebo di(C_{1-4}alkyl)aminoskupinou, kyanoskupinou, skupinou HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4}alkylskupinou, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou, aminosulfonylskupinou, skupinou C_{1-4} alkyl-C(=O)-, HO(O=)C-, C_{1-4}alkyl-O(O=)C-, $R^3N(R^4)C(=O)$-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinou, C_{3-7} cykloalkylskupinou, skupinou $R^3C(=O)N(R^4)$- nebo $NH_2(HN=)C$-;

A benzenový kruh popřípadě substituovaný až 3 substituenty, nebo pyridinový kruh popřípadě substituovaný až 3 substituenty, přičemž tyto substituenty jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z halogenu, C_{1-4} alkylskupiny, halo-

19.02.04

gensubstituované C_{1-4} alkylskupiny, hydroxyskupiny, C_{1-4} alkoxyskupiny, halogensubstituované C_{1-4} alkoxyskupiny, C_{1-4}alkylthioskupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, mono- a di(C_{1-4} alkyl)aminoskupiny, kyanoskupiny, skupiny HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4}alkylskupiny, C_{1-4} alkylsulfonylskupiny, aminosulfonylskupiny, acetylskupiny, skupiny $R^3N(R^4)C(=O)$-, $HO(O=)C$-, C_{1-4}alkyl-$O(O=)C$-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupiny, C_{3-7} cykloalkylskupiny, skupiny $R^3C(=O)N(R^4)$- a $NH_2(HN=)C$-;

B představuje C_{2-6} alkylen, C_{3-7} cykloalkylen, C_{2-6} alkenylen, nebo C_{2-6} alkynylen popřípadě substituovaný C_{1-3} alkylskupinou;

W představuje skupinu NH nebo O;

P představuje vodík, chránicí skupinu nebo skupinu $Z\text{-}S(O)_2\text{-}N(R^2)\text{-}C(=O)$-;

Z představuje 5- až 12členný monocyklický nebo bicyklický aromatický kruh, který popřípadě obsahuje až 3 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry a je popřípadě substituován halogenem, C_{1-4} alkylskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinou, C_{1-4} alkenylskupinou, C_{1-4} alkynylskupinou, hydroxyskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinou, C_{1-4} alkylthioskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminoskupinou, kyanoskupinou, skupinou HO-C_{1-4}alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4}alkylskupinou, C_{1-4} alkylsulfonylskupinou, aminosulfonylskupinou, skupinou C_{1-4}alkyl-$C(=O)$-, $R^3C(=O)N(R^4)$-, $HO(O=)C$- nebo C_{1-4}alkyl-$O(O=)C$-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinou, C_{3-7} cykloalkylskupinou, skupinou $NH_2(HN=)C$-, $Q^2\text{-}S(O)_m$-, $Q^2\text{-}O$-, $Q^2\text{-}N(R^3)$- nebo Q^2-;

L představuje halogen, C_{1-4} alkylskupinu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkylskupinu, hydroxyskupinu, C_{1-4} alkoxyskupi-

19.02.04

nu, halogensubstituovanou C_{1-4} alkoxyskupinu, C_{1-4} alkylthioskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, mono- nebo di-(C_{1-4} alkyl)aminoskupinu, kyanoskupinu, skupinu HO-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4}alkylskupinu, C_{1-4} alkylsulfonylskupinu, aminosulfonylskupinu, skupinu C_{1-4}alkylC(=O)-, HO(O=)C-, C_{1-4}alkyl-O(O=)C-, C_{1-4} alkylsulfonylaminoskupinu, C_{3-7} cykloalkylskupinu, skupinu $R^3C(=O)N(R^4)$-, $NH_2(HN=)C$-, $R^3N(R^4)C(=O)$- nebo $R^3N(R^4)S(O)_m$-, nebo dvě sousední skupiny L jsou popřípadě spojeny za vzniku alkylenového řetězce se 3 nebo 4 členy, kde jeden nebo dva atomy uhlíku, které spolu nesousedí, jsou popřípadě nahrazeny atomy kyslíku;

m představuje číslo 0, 1 nebo 2;

R^2, R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny z vodíku a C_{1-4} alkylskupiny;

a jejich soli.