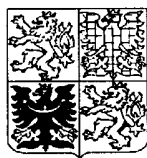


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287 538

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1997 - 3291**

(22) Přihlášeno: **19.04.1996**

(30) Právo přednosti:

21.04.1995 DK 1995/460

27.06.1995 DK 1995/741

(40) Zveřejněno: **18.03.1998**

(Věstník č. 3/1998)

(47) Uděleno: **19.10.2000**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **13.12.2000**

(Věstník č. 12/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP96/01649**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/33191**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 D 401/10

C 07 D 403/10

C 07 D 405/10

C 07 D 409/10

C 07 D 417/10

C 07 D 521/00

A 61 K 31/415

A 61 P 25/08

A 61 P 25/22

(73) Majitel patentu:

MEIJI SEIKA KAISHA, LTD., Tokyo, JP;
NEUROSEARCH A/S, Ballerup, DK;

(72) Původce vynálezu:

Teuber Lene, Vaerlose, DK;
Wätjen Frank, Herlev, DK;
Fukuda Yoshimasa, Yokohama, JP;
Ushiroda Osamu, Yokohama, JP;
Sasaki Toshiro, Yokohama, JP;

(74) Zástupce:

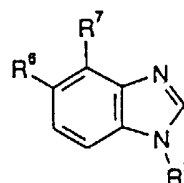
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název vynálezu:

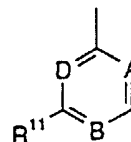
**Deriváty benzimidazolu, farmaceutický
prostředek, který je obsahuje, a jejich použití**

(57) Anotace:

Popisují se sloučeniny obecného vzorce X, ve kterém R³ je skupina vzorce Y, všechny symboly A, B a D znamenají CH nebo jeden nebo dva z nich jsou atomy dusíku a zbylé z nich jsou CH, a R¹¹ je fenyl, benzimidazolyl nebo 5- nebo 6-členný monocyklický heteroaryl s 1 až 3 heteroatomy vybranými ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, přičemž kterákoli z těchto skupin může být popřípadě substituována, a jeden ze symbolů R⁶ a R⁷ je vodík a druhý je -CR'¹=NOR", kde R' je alkyl a R" je vodík, alkyl, alkenyl, alkynyl nebo fenyl, a jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo jejich oxidy. Tyto sloučeniny jsou vhodné k léčení různých poruch centrálního nervového systému, jako je epilepsie a jiné konvulzivní poruchy, úzkost, poruchy spánku a poruchy paměti. Popisují se rovněž farmaceutické prostředky, obsahující tyto sloučeniny, a jejich použití.



(X)



(Y)

CZ 287538 B6



CZ 287538B6
Batch : DEC2000D

Deriváty benzimidazolu, farmaceutický prostředek, který je obsahuje, a jejich použití

Oblast techniky

5

Vynález se týká nových derivátů benzimidazolu, farmaceutických prostředků, které tyto sloučeniny obsahují, způsobu přípravy těchto derivátů benzimidazolu. Tyto nové sloučeniny jsou vhodné k léčení chorob a poruch centrálního nervového systému, které reagují na modulaci receptorového komplexu GABA_A, jako je například úzkost, poruchy spánku, poruchy paměti, a epilepsie nebo jiné konvulzivní poruchy.

10

Dosavadní stav techniky

15 Receptory γ -aminomáselné kyseliny (GABA), receptory GABA_A, jsou nejhojněji přítomné inhibiční receptory v mozku savců. Receptory GABA_A jsou strukturně uspořádány jako makromolekulární heteropentamerní jednotky (tvořené kombinacemi proteinových podjednotek α , β a γ/δ). Za použití postupů moderní molekulární biologie bylo popsáno několik subtypů takových receptorů GABA_A.

20

Každý receptorový komplex GABA_A obsahuje chloridový kanál (kanál pro chloridové ionty), který řídí proudění chloridového iontu přes membránu neuronu, a větší počet rozpoznávacích míst pro malé modulační molekuly, jako jsou benzodiazepiny, barbituráty, pikrotoxin a určité steroidy. Pokud GABA (γ -aminomáselná kyselina) vstoupí do interakce s receptorem, iontový kanál se otevře, zvýší se přítok chloridového iontu, membrána se hyperpolarizuje a buňka méně reaguje na excitační stimuly. Tento tok iontů indukovaný GABA lze regulovat různými činidly, včetně činidel, která vstupují do interakcí s benzodiazepinovým receptorem nebo rozpoznávacím místem.

25

30 Činidla, která se vážou na modulační místa na receptorovém komplexu GABA_A, jako je například benzodiazepinový receptor, nebo která s těmito místy vstupují do interakcí, mohou vykazovat buď zesilující účinek na působení γ -aminomáselné kyseliny, kdy jde o pozitivní modulační účinek receptoru (jedná se o agonisty nebo částečné agonisty), zeslabující účinek na působení γ -aminomáselné kyseliny, kdy jde o negativní modulační účinek receptoru (jedná se o

35 inverzní agonisty nebo částečné inverzní agonisty), nebo mohou blokovat účinek jak agonistů, tak inverzních agonistů pomocí kompetitivního blokování (jedná se o antagonisty nebo ligandy bez vnitřní aktivity).

40 Agonisté obecně mají relaxační účinky na svalstvo, hypnotické, sedativní, anxiolytické (úzkost odstraňující) nebo/a antikonvulzivní účinky, zatímco inverzní agonisté mají prokonvulzivní účinky, účinky působící proti opojení a anxiogenní (úzkost vyvolávající) účinky. Částeční agonisté jsou sloučeniny, které vykazují anxiolytické účinky, nevykazují však žádné nebo vykazují snížené relaxační účinky na svalstvo, hypnotické a sedativní účinky, zatímco částečné inverzní agonisté jsou považovány za látky vhodné jako činidla zesilující kognitivní schopnosti.

45

V uplynulých třech desetiletích byla syntetizována řada sloučenin patřících do různých skupin sloučenin, které vykazují afinitu k benzodiazepinovým receptorům. Nicméně přestože se má stále za to, že benzodiazepinová receptorová místa jsou velmi atraktivními biologickými místy pro ovlivňování centrálního nervového systému k léčení různých poruch a chorob, téměř všechny dříve syntetizované sloučeniny působící na těchto receptorových místech zklamaly během klinického testování, jelikož měly nepříjemné vedlejší účinky.

50

Vynález popisuje nové deriváty benzimidazolu, které vstupují do interakcí s benzodiazepinovým receptorem receptorového komplexu GABA_A. Sloučeniny podle vynálezu jsou cennými modulatory receptorového komplexu GABA_A.

55

Podstata vynálezu

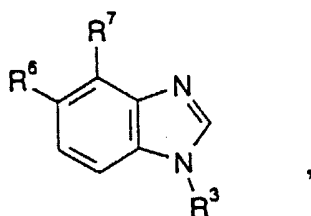
Předmětem vynálezu jsou nové deriváty benzimidazolu a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami, vhodné k léčení chorob a poruch centrálního nervového systému, které reagují na modulaci receptorového komplexu GABA_A, a zejména na pozitivní modulaci receptorového komplexu GABA_A.

Dalším předmětem vynálezu jsou farmaceutické prostředky, které obsahují tyto nové deriváty benzimidazolu, a jsou vhodné pro výše uvedené účely.

Vynález se dále týká způsobu přípravy uvedených nových farmaceutických prostředků.

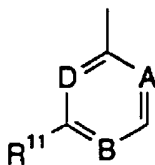
Ještě další předměty vynálezu budou zřejmé z následujícího popisu a další budou zřejmé odborníkovi.

Vynález mimo jiné zahrnuje následující předměty, samotné nebo v kombinaci: sloučeninu obecného vzorce



ve kterém

R^3 představuje skupinu obecného vzorce



kde

všechny symboly A, B a D znamenají skupiny CH nebo jeden nebo dva ze symbolů A, B a představují atomy dusíku a zbylé z těchto symbolů znamenají skupiny CH, a

R^{11} představuje fenylovou skupinu, benzimidazolylovou skupinu nebo 5- nebo 6-člennou monocyklickou heteroarylovou skupinu obsahující 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, přičemž kterákoli z těchto skupin může být substituována alespoň jedním substituentem vybraným ze souboru zahrnujícího přímé a rozvětvené alkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku a cyklické alkylové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku, přímé a rozvětvené alkoxy skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku a cyklické alkoxy skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku, atomy halogenů, trifluormethylovou skupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, acylaminoskupinu a acylové skupiny, přičemž acylovou skupinou či acylovým zbytkem je skupina $-(C=O)-H$ nebo $-(C=O)-alkyl$, kde alkylem je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku nebo cyklická alkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenylovou skupinu a 5- nebo 6-členné monocyklické heteroarylové skupiny obsahující 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, a

jeden ze symbolů R^6 a R^7 znamená atom vodíku a druhý z těchto symbolů představuje skupinu –
 $CR'=NOR''$, kde

5 R' představuje přímou či rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo
 cyklickou alkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku a

R'' znamená atom vodíku, přímou či rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy
 10 uhlíku nebo cyklickou alkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, přímou nebo
 rozvětvenou alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, přímou nebo
 rozvětvenou alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou
 skupinu,

nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo její oxid;

15 sloučeninu výše uvedeného obecného vzorce, kterou je

5-acetyl-1-(3-(3-pyridyl)fenyl)benzimidazol-O-ethyloxim,
 5-acetyl-1-(3-(3-pyridyl)fenyl)benzimidazol-oxim,
 20 5-acetyl-1-(3-(1-imidazolyl)fenyl)benzimidazol-O-methyloxim,
 5-acetyl-1-(3-(1-imidazolyl)fenyl)benzimidazol-O-ethyloxim,
 5-acetyl-1-(3-(2-thiazolyl)fenyl)benzimidazol-O-methyloxim,
 5-acetyl-1-(3-(3-pyridyl)fenyl)benzimidazol-O-propargyloxim,
 5-acetyl-1-(3-(3-pyridyl)fenyl)benzimidazol-O-allyloxim,
 25 5-acetyl-1-(3-(3-pyridyl)fenyl)benzimidazol-O-isobutyloxim,
 5-acetyl-1-(3-(3-pyridyl)fenyl)benzimidazol-O-methyloxim,
 5-acetyl-1-(3-(5-pyrimidyl)fenyl)benzimidazol-O-ethyloxim,
 5-acetyl-1-(3-(2-pyridyl)fenyl)benzimidazol-O-ethyloxim,
 5-acetyl-1-(3-(2-aminopyrimid-5-yl)fenyl)benzimidazol-O-methyloxim, nebo
 30 5-acetyl-1-(3-(3-pyridyl)fenyl)benzimidazol-O-izopropyloxim, nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo její oxid;

farmaceutický prostředek, který obsahuje účinné množství libovolné výše definované sloučeniny,
 nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího oxidu, spolu s alespoň jedním farmaceuticky
 35 přijatelným nosičem nebo ředidlem;

použití libovolné výše definované sloučeniny k přípravě léčiva pro léčení poruchy nebo choroby
 živého živočicha, včetně člověka, kterážto porucha nebo choroba reaguje na modulaci
 receptorového komplexu $GABA_A$ centrálního nervového systému;

40 použití libovolné výše definované sloučeniny k přípravě léčiva pro léčení poruchy nebo choroby
 živého živočicha, včetně člověka, přičemž tato porucha nebo choroba reaguje na pozitivní
 modulaci receptorového komplexu $GABA_A$ centrálního nervového systému;

45 použití libovolné výše definované sloučeniny k přípravě léčiva pro léčení poruchy nebo choroby
 vybrané ze souboru zahrnujícího úzkost, poruchy spánku, poruchy paměti, epilepsii a jakékoli
 jiné konvulzivní poruchy.

„Halogen“ označuje fluor, chlor, brom nebo jod.

50 Mezi přímé či rozvětvené alkylové skupiny s 1 až 8 atomů uhlíku nebo cykloalkylové skupiny se
 3 až 7 atomů uhlíku patří, aniž by však šlo o vyčerpávající výčet, methylová, ethylová,
 propylová, izopropylová, butylová, isobutylová, terc.butylová, pentylová, hexylová, cyklo-
 propylová, cyklobutylová, cyklopentylová a cyklohexylová skupina, přičemž výhodnými
 55 skupinami jsou methylová, ethylová, propylová, izopropylová a terc.butylová skupina.

Termín „alkenylová skupina“ nebo „alkenyl“ označuje přímý nebo rozvětvený řetězec dvou až šesti atomů uhlíku, který obsahuje jednu dvojnou vazbu. Patří sem, aniž by však šlo o vyčerpávající výčet, ethenylová, 1-propenylová, 2-propenylová, 1-butenylová, 2-butenylová a 3-butenylová skupina.

Termín „alkinylová skupina“ nebo „alkinyl“ označuje přímý nebo rozvětvený řetězec dvou až šesti atomů uhlíku, který obsahuje jednu trojnou vazbu. Patří sem, aniž by však šlo o vyčerpávající výčet, ethinylová, 1-propinylová, 2-propinylová, 1-butylová, 2-butylová a 3-butylová skupina.

Termín „alkoxy skupina“ nebo „alkoxyl“ označuje skupinu $-O-$ alkyl, kde „alkyl“ má výše definovaný význam.

Termín „acylová skupina“ nebo „acyl“ označuje skupinu $-(C=O)-H$ nebo $-(C=O)-$ alkyl, kde „alkyl“ má výše definovaný význam.

Termín „acylaminoskupina“ označuje skupinu $acyl-NH-$, kde „acyl“ má výše definovaný význam.

Termín „aminoskupina“ označuje skupinu $-NH_2$, skupinu $-NH-$ alkyl nebo skupinu $-N-(alkyl)_2$, kde „alkyl“ má výše definovaný význam.

Mezi 5- nebo 6-členné monocyklické heteroarylové skupiny obsahující 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru patří například oxazol-2-ylová, oxazol-4-ylová, oxazol-5-ylová, isoxazol-3-ylová, isoxazol-4-ylová, isoxazol-5-ylová, thiazol-2-ylová, thiazol-4-ylová, thiazol-5-ylová, isothiazol-3-ylová, isothiazol-4-ylová, isothiazol-5-ylová, 1,2,4-oxadiazol-3-ylová, 1,2,4-oxadiazol-5-ylová, 1,2,4-thiadiazol-3-ylová, 1,2,4-thiadiazol-5-ylová, 1,2,5-oxadiazol-3-ylová, 1,2,5-oxadiazol-4-ylová, 1,2,5-thiadiazol-3-ylová, 1,2,5-thiadiazol-4-ylová, 1-imidazolylová, 2-imidazolylová, 4-imidazolylová, 1-pyrrolylová, 2-pyrrolylová, 3-pyrrolylová, 2-furanylová, 3-furanylová, 2-thienylová, 3-thienylová, 2-pyridylová, 3-pyridylová, 4-pyridylová, 2-pyrimidinylová, 4-pyrimidinylová, 5-pyrimidinylová, 3-pyridazinylová, 4-pyridazinylová, 2-pyrazinylová, 1-pyrazolylová, 3-pyrazolylová a 4-pyrazolylová skupina.

Mezi příklady farmaceuticky přijatelných adičních solí patří adiční soli s anorganickými a organickými kyselinami, jako jsou například hydrochloridy, hydrobromidy, fosfáty, nitráty, perchloráty, sulfáty, citráty, laktáty, tartráty, maleáty, fumaráty, mandeláty, benzoáty, askorbáty, cinnamáty, benzensulfonáty, methansulfonáty, stearáty, sukcináty, glutamáty, glykoláty, toluen-p-sulfonáty, formáty, malonáty, naftalen-2-sulfonáty, salicyláty a acetáty.

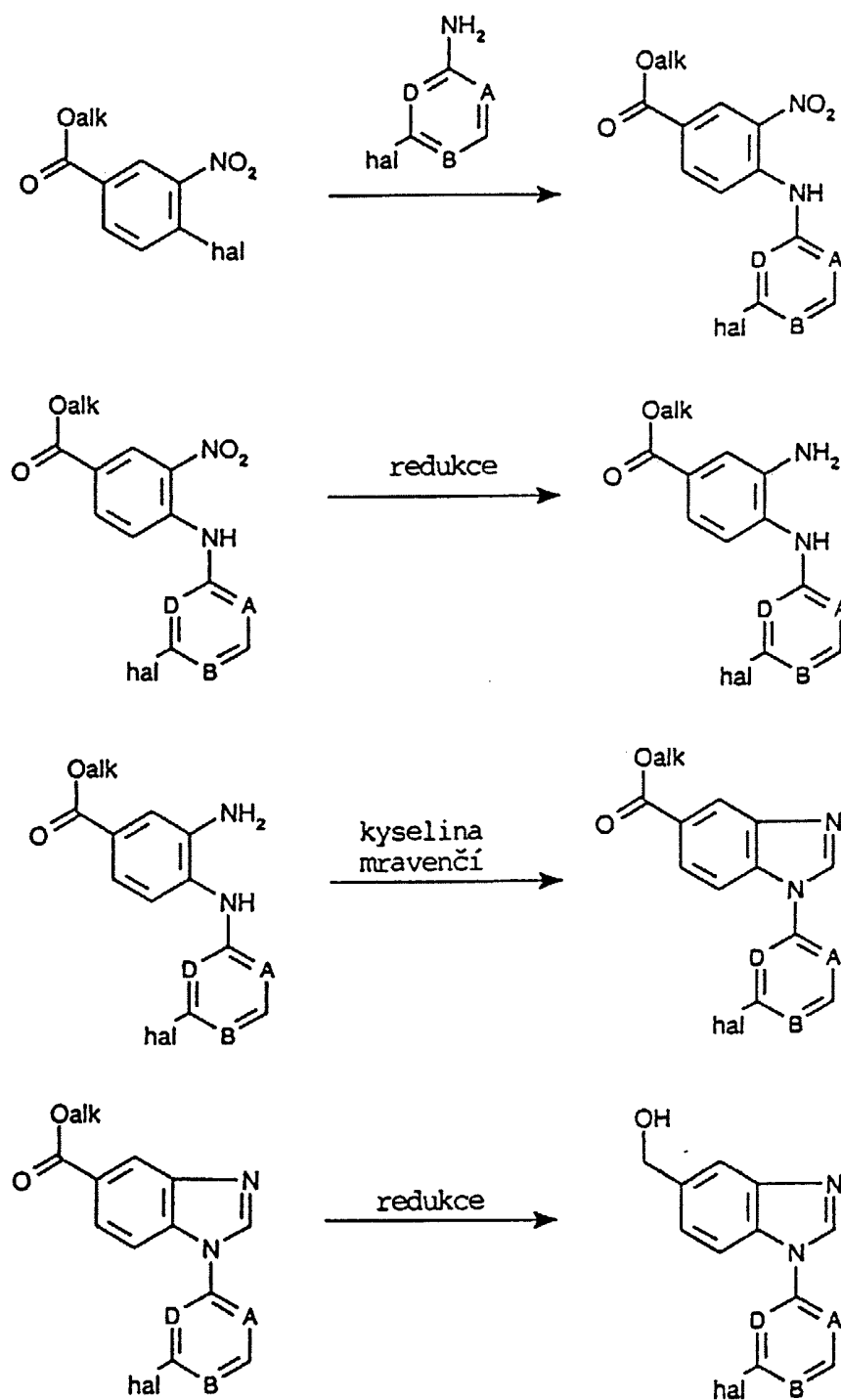
Další kyseliny, jako je kyselina šťavelová, ačkoli samotné nejsou farmaceuticky přijatelné, mohou být použity k přípravě solí vhodných jako meziprodukty k získání sloučenin podle vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami. Takové soli se vytvářejí pomocí způsobů dobře známých v oboru.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou dále vyskytovat jak v nesolvatované formě, tak v solvatované formě s farmaceuticky přijatelnými rozpouštědly, jako je voda, ethanol a podobně. Obecně jsou solvatované formy pro účely vynálezu považovány za ekvivalentní nesolvatovaným formám.

Některé ze sloučenin podle vynálezu se vyskytují v (+)-formě a (-)-formě jakož i v racemických formách. Racemické formy lze rozštěpit na optické antipody pomocí známých způsobů, například rozdělením jejich diastereomerních solí s opticky aktivní kyselinou a uvolněním opticky aktivního aminu reakcí s bázi. Další způsob štěpení racemátů na optické antipody je

- založen na chromatografickém zpracování na opticky aktivní matici. Racemické sloučeniny podle vynálezu lze tedy rozštěpit na jejich optické antipody například frakční krystalizací například jejich D- nebo L-(tartrátů, mandelátů nebo kafrsulfonátů). Sloučeniny podle vynálezu lze rovněž rozštěpit vytvořením diastereomerních amidů reakcí sloučenin podle vynálezu
- 5 s opticky aktivní aktivovanou karboxylovou kyselinou, jako jsou látky odvozené od (+)- nebo (-)-fenylalaninu, (+)- nebo (-)-fenylglycinu nebo (+)- nebo (-)-kamfanové kyseliny, nebo vytvořením diastereomerních karbamátů reakcí sloučenin podle vynálezu s opticky aktivním chlorformiátem a podobně.
- 10 Lze použít rovněž další způsoby štěpení optických izomerů, které jsou odborníkovi známe a jsou pro něj zřejmé. Mezi tyto způsoby patří metody, které popsali J. Jaques, A. Collet a S. Wilen v práci „Enantiomers, Racemates, and Resolutions“, John Wiley and Sons, New York (1981).
- 15 Sloučeniny podle vynálezu vzhledem k tomu, že se jedná o oximy, mohou dále existovat ve dvou formách, Z- a E-formě, v závislosti na uspořádání substituentů kolem dvojné vazby $-C=N-$. Vynález zahrnuje jak Z-formy tak E-formy sloučenin podle vynálezu, jakož i jejich směsi.
- Sloučeniny podle vynálezu lze připravit řadou způsobů.
- 20 Sloučeniny podle vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné deriváty lze tedy připravit pomocí libovolného způsobu, který je v oboru znám pro přípravu sloučenin s analogickou strukturou a pomocí způsobů, které jsou uvedeny v níže uvedených příkladech.
- 25 Následující schémata 1a, 1b, 2, 3 a 4 znázorňují způsoby přípravy sloučenin podle vynálezu, ve kterých R^6 představuje oximové seskupení a R^7 znamená atom vodíku. Sloučeniny podle vynálezu, ve kterých oximové seskupení představuje symbol R^7 a atom vodíku znamená symbol R^6 , lze syntetizovat analogicky.

Schéma 1a

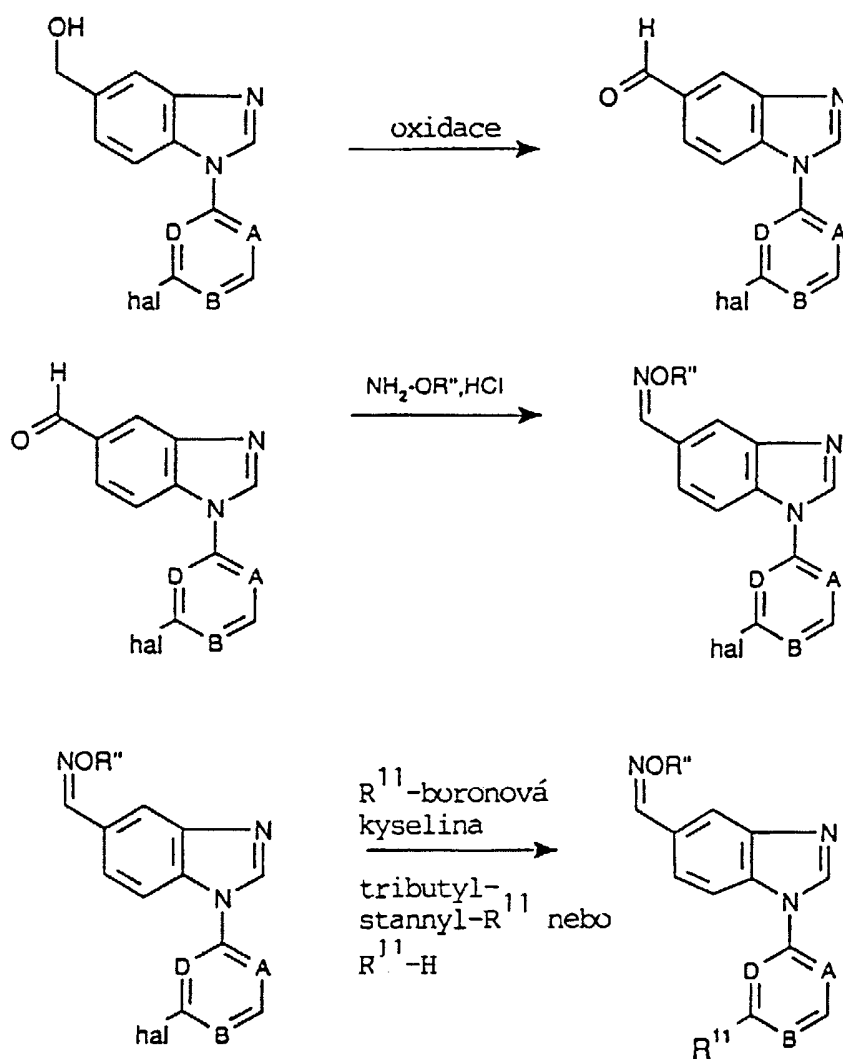


5

Hal je halogen, alk je alkyl a symboly A, B, a D mají významy definované výše.

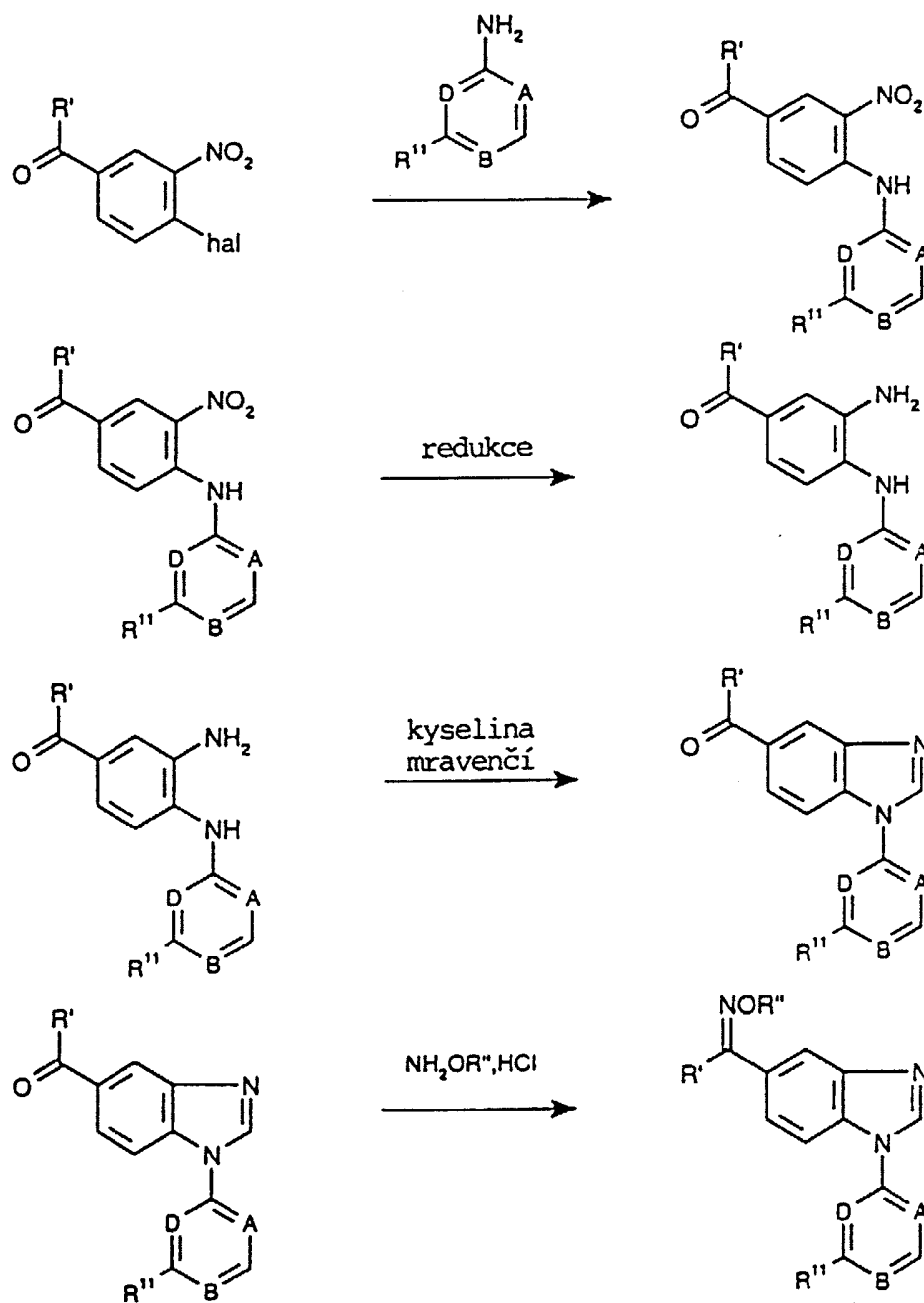
Schéma 1b

5



Hal je halogen a symboly A, B, D, R'' a R¹¹ mají významy definované výše.

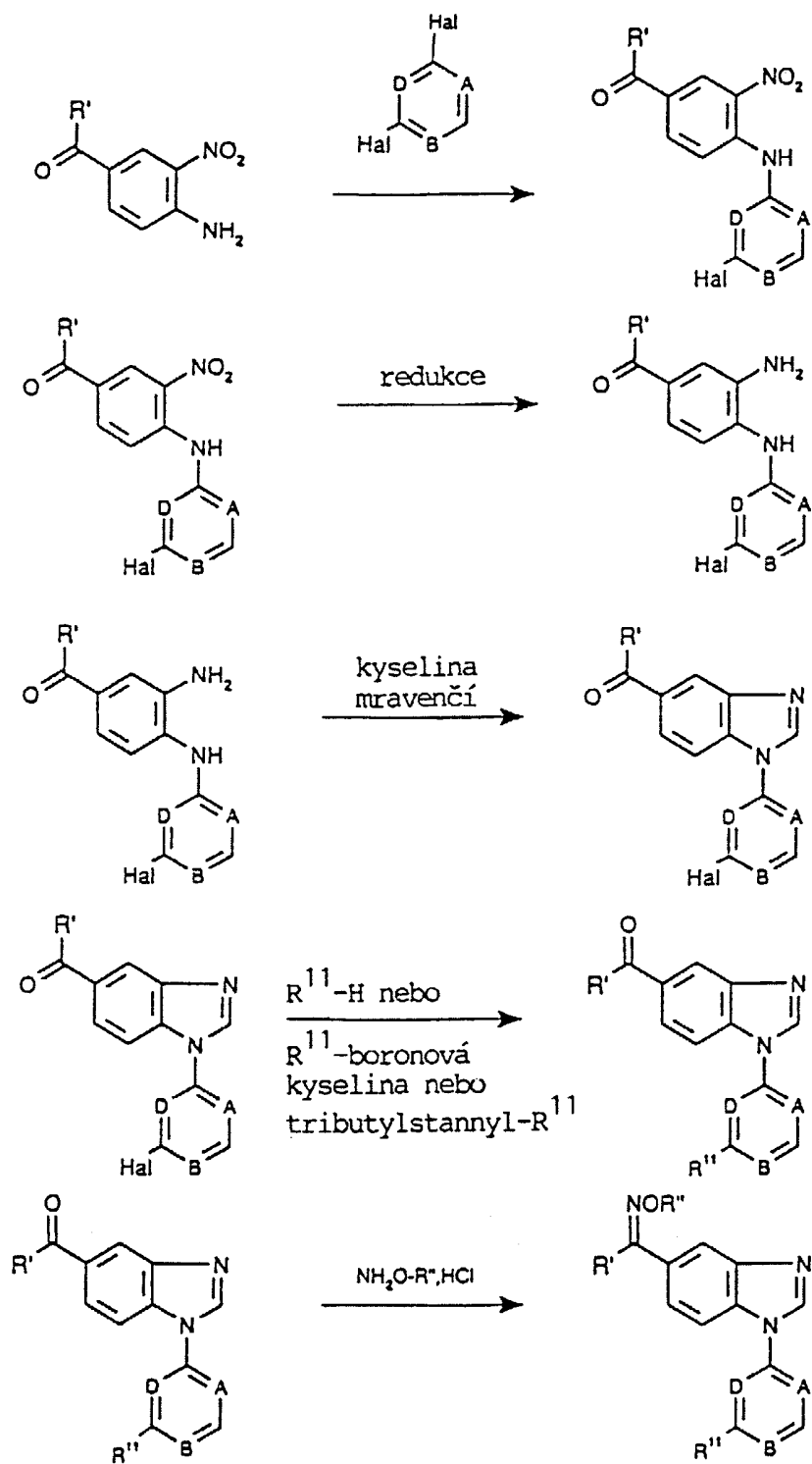
Schéma 2



5

symboly A, B, D, R', R'' a R¹¹ mají významy definované výše.

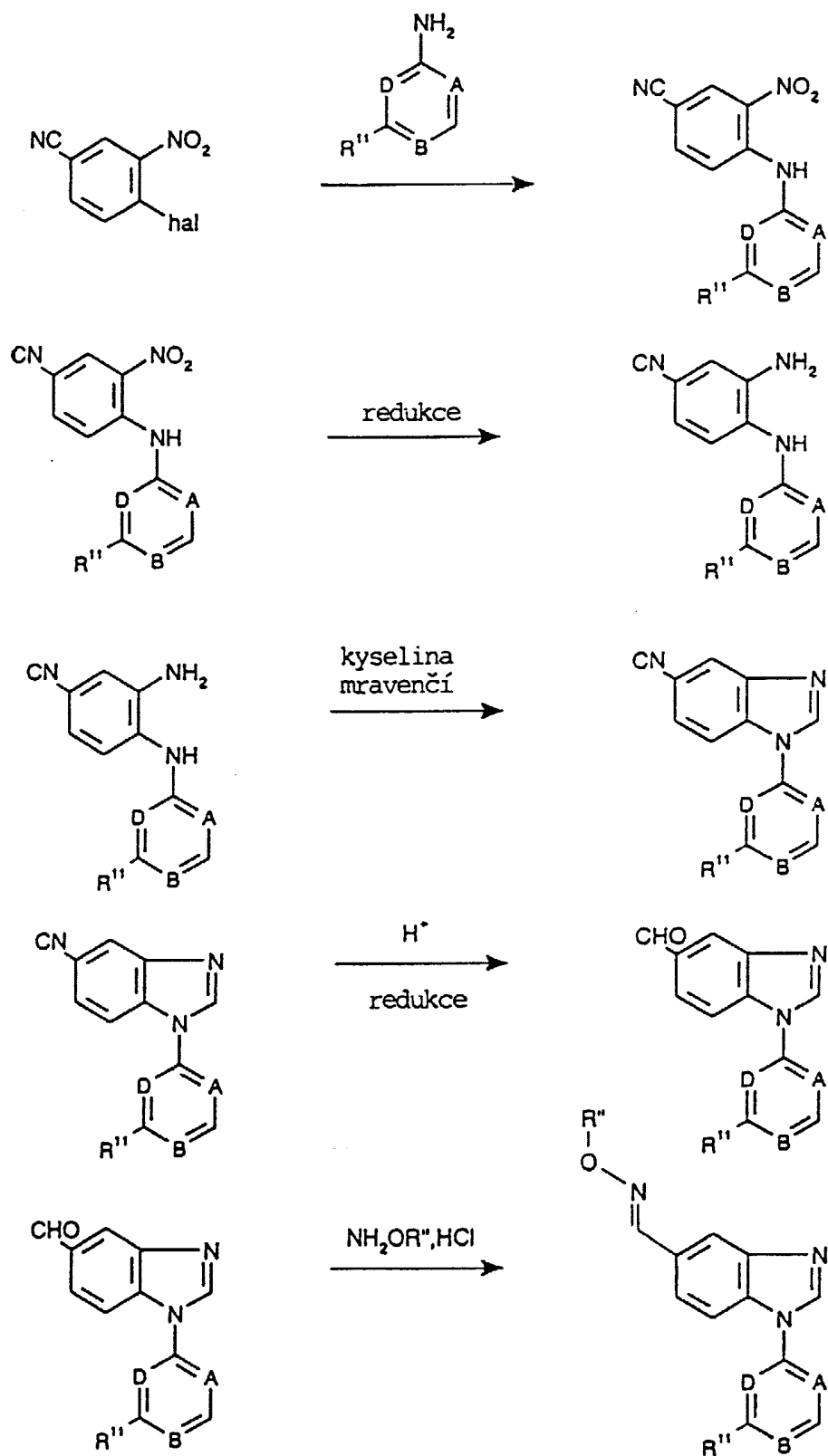
Schéma 3



5

Hal je halogen a symboly A, B, D, R' , R'' , a R^{11} mají významy definované výše.

Schéma 4



5

Hal je halogen a symboly A, B, D, R'' a R''' mají významy definované výše.

Výchozí materiály pro způsoby popsané v tomto textu jsou známy nebo je lze připravit pomocí známých způsobů z komerčně dostupných chemikálií.

- 5 Produkty reakcí, které jsou zde popsány, se izolují pomocí běžných způsobů, jako je extrakce, krystalizace, destilace, chromatografické postupy a podobně.

Biologie

- 10 4-aminomáselná kyselina (GABA) je hlavním inhibičním nervovým přenašečem (neurotransmitterem) a bylo zjištěno, že působí jak v centrálním, tak v periferním nervovém systému. V současné době jsou známy dva typy receptorů 4-aminomáselné kyseliny, a to receptory GABA_A a GABA_B. V poslední době bylo pomocí molekulárně biologických testů zjištěno, že receptory GABA_A lze rozdělit na řadu subreceptorů v souladu s pozorovanými selektivními
15 nebo/a parciálními farmakologickými účinky určitých ligandů benzodiazepinového receptoru, které jsou v protikladu k neselektivním účinkům pozorovaným v případě klasických ligandů benzodiazepinového receptoru, jako je například diazepam. Aktivace receptorů GABA vede ke změnám v membránovém potenciálu (hyperpolarizaci). Receptory GABA_A souvisí s přívodem chloridového iontu přes chloridový kanál, který je s nimi asociován a integrován, zatímco
20 aktivace receptoru GABA_B nepřímo mění draslíkové a vápníkové kanály, jakož i modifikuje produkci druhého mesenžeru. Rozpoznávací místa GABA_A lze aktivovat například GABA, muscimolem a isoguvacinem, nikoli však agonisty GABA_B, jako je například baclofen. Modulační rozpoznávací místo GABA_A na místech benzodiazepinových receptorů lze selektivně radioaktivně značit ³H-flunitrazepamem. Afinitu různých potenciálních ligandů míst
25 benzodiazepinového receptoru lze tedy vyhodnocovat pomocí stanovení schopnosti testovaných sloučenin vytěšňovat ³H-flunitrazepam.

Metoda

- 30 Příprava tkáně: Příprava se provádí při teplotě 0 – 4 °C, pokud není uvedeno jinak. Mozková kůra samců krys Wistar o hmotnosti 150 – 200 g se homogenizuje po dobu 5 až 10 sekund ve 20 ml 30mM Tris-HCl o pH 7,4 za použití homogenizéru Ultra-Turrax. Tato suspenze se centrifuguje při 27 000 g po dobu 15 minut a peleta se promyje třikrát pufrém (centrifugovaným při 27 000 g po dobu 10 minut). Promytá peleta se homogenizuje ve 2é ml pufru, homogenizát se inkubuje ve
35 vodní lázni teplé 37 °C po dobu 30 minut pro odstranění endogenní GABA a poté se centrifuguje po dobu 10 minut při 27 000 g. Peleta se homogenizuje v pufru a homogenizát se znovu centrifuguje po dobu 10 minut při 27 000 g. Výsledná peleta se resuspenduje ve 30 ml pufru, preparát se zmrazí a skladuje se při teplotě -20 °C.
- 40 Test: Membránový preparát se rozmrazí a centrifuguje se při teplotě 2 °C po dobu 10 minut při 27 000 g. Peleta se dvakrát promyje 20 ml 50mM Tris-citrátu o pH 7,1 za použití homogenizéru Ultra-Turrax a centrifuguje se po dobu 10 minut při 27 000 g. Výsledná peleta se resuspenduje v 50mM Tris-citrátu o pH 7,1 (v množství 500 ml pufru na g původní tkáně) a výsledná suspenze se poté použije pro testy vazby. Vzorky tkáně o objemu 0,5 ml se přidají k 25 µl testovacího
45 roztoku a 25 µl ³H-FNM (³H-flunitrazepamu; o výsledné koncentraci 1 nM), směs se promíchá a inkubuje po dobu 40 minut při teplotě 2 °C. Nespecifická vazba se stanoví za použití clonazepamu (o výsledné koncentraci 1 µM). Po inkubaci vzorků se přidá 5 ml ledově chladného pufru a směs se přímo vylije na filtry ze skleněných vláken Whatman GF/C, zfiltruje se za podtlaku a zbytek na filtru se okamžitě promyje 5 ml ledově chladného pufru. Množství
50 radioaktivity na filtrech se stanoví běžným způsobem měření scintilace v kapalině. Specifická vazba se vypočítá jako celková vazba minus nespecifická vazba.

Výsledek testu se vyjádří v hodnotách IC₅₀, což je koncentrace testované látky v nM, která inhibuje specifickou vazbu ³H-flunitrazepamu z 50 %).

Výsledky získané testováním vybraných sloučenin podle vynálezu jsou uvedeny v následující tabulce:

Tabulka

testovaná sloučenina	IC ₅₀ (nM)
1-(3-(3-furanyl)fenyl)-5-formylbenzimidazol-O-methyloxim	1,5
5-acetyl-1-(3-(3-pyridyl)fenyl)benzimidazol-O-ethyloxim	1,4
5-acetyl-1-(3-(1-imidazolyl)fenyl)benzimidazol-O-methyloxim	0,6
5-acetyl-1-(3-(1-imidazolyl)fenyl)benzimidazol-O-ethyloxim	1,2
5-acetyl-1-(3-(2-thiazolyl)fenyl)benzimidazol-O-methyloxim	1,7

Farmaceutické prostředky

Ačkoli lze sloučeniny podle vynálezu pro použití k léčení podávat ve formě surových chemikálií, je výhodné aplikovat účinnou látku ve formě farmaceutické formulace.

Vynález tedy dále zahrnuje farmaceutické formulace obsahující sloučeninu podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo derivát spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči, a popřípadě jinými terapeutickými nebo/a profylaktickými složkami. Nosič nebo nosiče musí být „přijatelné“ v tom smyslu, že musí být kompatibilní s ostatními složkami formulace a nebýt škodlivé pro toho, kdo formulaci užívá.

Mezi farmaceutické formulace patří formulace vhodné pro orální, rektální, nasální, místní (včetně bukalního a sublingválního), vaginální nebo parenterální (včetně intramuskulárního, subkutánního a intravenózního) podání, nebo formulace ve formě vhodné pro podání inhalací nebo insulací.

Sloučeniny podle vynálezu lze tedy spolu s běžnými pomocnými látkami, nosiči nebo ředidly začlenit do farmaceutických prostředků a jednotkových dávkovacích forem, a v této formě je lze používat jako pevné prostředky, jako jsou tablety nebo pevnými látkami naplněné kapsle, nebo jako kapalné prostředky, jako jsou roztoky, suspenze, emulze, elixíry nebo jimi naplněné kapsle, přičemž všechny uvedené prostředky jsou pro orální použití, nebo je lze používat ve formě čípků pro rektální podání, nebo ve formě sterilních injikovatelných roztoků pro parenterální (včetně subkutánního) použití. Takovéto farmaceutické prostředky a jednotkové dávkovací formy mohou obsahovat běžné složky v běžných poměrech, rovněž mohou obsahovat další účinné sloučeniny a uvedené jednotkové dávkovací formy mohou obsahovat libovolné vhodné účinné množství účinné látky, které je přiměřené předpokládanému dennímu rozmezí dávek, které se bude používat. V souladu s tím jsou vhodnými reprezentativními jednotkovými dávkovacími formami formulace, které obsahují 1 mg účinné látky, nebo širěji 0,01 až 100 mg účinné látky na tabletu.

Sloučeniny podle vynálezu lze podávat ve formě rozsáhlé řady orálních a parenterálních dávkovacích forem. Odborníkovi je zřejmé, že dále uvedené dávkovací formy mohou jako účinnou složku obsahovat buď sloučeninu podle vynálezu, nebo farmaceuticky přijatelnou sůl sloučeniny podle vynálezu.

Pro přípravu farmaceutických prostředků obsahujících sloučeniny podle vynálezu lze použít buď pevné, nebo kapalné farmaceuticky přijatelné nosiče. Mezi přípravky v pevné formě patří prášky, tablety, pilulky, kapsle, oplatky, čípky a dispergovatelné granule.

Pevným nosičem může být jedna nebo více látek, které mohou rovněž působit jako ředidla, činidla upravující chuť, solubilizátory, lubrikanty, suspenzační činidla, pojidla, konzervační činidla, činidla desintegroující tabletu nebo jako enkapsulující materiál.

V prášcích je nosičem jemně rozmělněná pevná látka, která je ve směsi s jemně rozmělněnou účinnou složkou.

V tabletách je účinná složka smíchána ve vhodných poměrech s nosičem vykazujícím potřebnou vazebnou kapacitu, a směs je vytvarována do požadovaného tvaru a velikosti.

5 Prášky a tablety výhodně obsahují od 1 do zhruba 70 % účinné sloučeniny. Mezi vhodné nosiče patří uhličitán hořecnatý, stearát hořecnatý, mastek, cukr, laktosa, pektin, dextrin, škrob, želatina, tragan, methylcelulóza, natrium–karboxymethylcelulóza, nízkotající vosk, kakaové máslo a podobně. Termín „přípravek“ zahrnuje formulace účinné sloučeniny s enkapsulujícím materiálem jako nosičem, kdy jde o kapsle ve kterých je účinná složka, popřípadě s nosiči, obklopena nosičem, který je s ní tak v kombinaci. Podobně jsou zde zahrnuty oplatky a pastilky. Tablety, 10 prášky, kapsle, pilulky, oplatky a pastilky lze použít jako pevné prostředky vhodné pro orální podání.

15 Pro přípravu čípků se nejprve roztaví nízkotající vosk, jako je směs glyceridů mastných kyselin nebo kakaové máslo, a v tavenině se homogenně disperguje účinná sloučenina, například mícháním. Roztavená homogenní směs se poté vylíje do forem vhodné velikosti, nechá se vychladnout, a tím ztuhnout.

20 Mezi formulace vhodné pro vaginální podání patří pesary, tampóny, krémy, gely, pasty, pěny nebo spraye obsahující kromě účinné složky takové nosiče, o kterých je v oboru známo, že jsou pro tento účel vhodné.

25 Mezi přípravky v kapalně formě patří roztoky, suspenze a emulze, například roztoky ve vodě nebo ve vodném propylenglykolu. Například kapalně přípravky pro parenterální injekce lze formulovat jako roztoky ve vodném polyethylenglykolu.

30 Sloučeniny podle vynálezu lze tedy formulovat pro parenterální podání (například injekcí, například bolusovou injekcí nebo kontinuální infuzí) a lze je dodávat ve formě jednotkové dávky v ampulích, předem naplněných stříkačkách nebo maloobjemových nádobách pro infuzi nebo v kontejnerech obsahujících více dávek s přidaným konzervačním činidlem. Prostředky mohou být ve formě suspenzí, roztoků nebo emulzí v olejových nebo vodných nosičích, a mohou obsahovat pomocná činidla jako suspendační, stabilizující nebo/a dispergační činidla. Alternativně může být účinná složka v práškové formě, získané aseptickou izolací sterilní pevné látky nebo lyofilizací z roztoku, která se před použitím smíchá s vhodným nosičem, například 35 sterilní vodou neobsahující pyrogeny.

35 Vodné roztoky vhodné pro orální použití lze připravit rozpuštěním účinné složky ve vodě a podle potřeby přidáním vhodných barviv, ochucujících přísad, stabilizačních činidel a zahušťovadel.

40 Vodné suspenze vhodné pro orální použití lze připravit dispergováním jemně rozmělněné účinné složky ve vodě s viskózním materiálem, jako jsou přírodní nebo syntetické gumy, pryskyřice, methylcelulóza, natrium–karboxymethylcelulóza, a jiná známá suspendační činidla.

45 Vynález zahrnuje rovněž přípravky v pevné formě, které jsou určeny k tomu, aby byly krátce před použitím převedeny na přípravky v kapalně formě pro orální podání. Mezi takové kapalně formy patří roztoky, suspenze a emulze. Tyto přípravky mohou obsahovat kromě účinné složky barviva, ochucující přísady, stabilizátory, pufrý, umělá a přírodní sladidla, dispergátory, zahušťovadla, solubilizační činidla a podobně.

50 Pro místní podání na epidermis lze sloučeniny podle vynálezu formulovat jako masti, krémy nebo lotiony, nebo jako transdermální náplasti. Pro přípravu mastí a krémů lze například použít vodné nebo olejové základy s přidáním vhodných zahušťovadel nebo/a gelotvorných činidel. Lotiony lze připravit za použití vodné nebo olejové báze a obecně obsahují rovněž jeden nebo více emulgátorů, stabilizátorů, dispergátorů, suspendačních činidel, zahušťovadel nebo barviv.

Mezi formulace vhodné pro místní podání do úst patří pastilky obsahující účinnou látku v ochuceném základu, obvykle sacharose a arabské gumě nebo tragantu; pastilky obsahující účinnou látku v inertní bázi, jako je želatina a glycerin nebo sacharosa a arabská guma; a ústní vody obsahující účinnou látku ve vhodném kapalném nosiči.

5

Roztoky nebo suspenze se aplikují přímo do nosní dutiny pomocí běžných způsobů, například za použití kapátka, pipety nebo spraye, přičemž formulace mohou být ve formě jediné dávky nebo více dávek. V posledně uvedeném případě si pacient může aplikovat za použití kapátka nebo pipety vhodný, předem stanovený objem roztoku nebo suspenze. V případě spraye lze dávkování provádět například použitím odměrné rozprašovací sprayové jednotky.

10

Podání do dýchacího traktu lze rovněž provést pomocí aerosolové formulace, ve které je účinná složka přítomna v tlakové nádobě s vhodným hnacím plynem, jako je chlor-fluorovaný uhlovodík (CFC), například dichlordifluormethan, trichlorfluormethan nebo dichlortetrafluor-ethan, oxid uhličitý nebo jiný vhodný plyn. Aerosol může účelně obsahovat rovněž povrchově aktivní činidlo, jako je lecitin. Dávku léčiva lze řídit pomocí odměrného ventilu.

15

Alternativně mohou být účinné látky podávány ve formě suchého prášku, například práškové směsi účinné sloučeniny s hodným práškovým základem, jako je laktosa, škrob, deriváty škrobu, jako je hydroxypropylmethylcelulóza a polyvinylpyrrolidin (PVP). Práškový nosič účelně tvoří v nosní dutině gel. Práškový prostředek může být v jednotkové dávkovací formě, například ve formě kapslí nebo patron například ze želatiny nebo ve formě blistrových balení, ze kterých lze prášek podat pomocí inhalátoru.

20

Ve formulacích určených pro podání do dýchacího traktu, včetně intranasálních formulací, mají částice účinné sloučeniny obecně malou velikosti, například řádově 5 μm nebo méně. Takovéto velikosti částic lze dosáhnout pomocí způsobů známých v oboru, například mikronizací.

25

Pokud je to žádoucí, lze používat formulace uzpůsobené k postupnému uvolňování účinné složky.

30

Farmaceutické přípravky jsou výhodně v jednotkových dávkovacích formách. V takové formě lze přípravek rozdělit na jednotkové dávky obsahující příslušná množství účinné látky. Jednotkovou dávkovací formou může být zabalený přípravek, balení obsahující oddělená množství přípravku, jako jsou balené tablety či kapsle, a prášky v nádobkách nebo ampulkách. Jednotkovou dávkovací formou může být rovněž samotná kapsle, tableta, oplatka nebo pastilka, nebo jí může být odpovídající počet kapslí, tablet, oplatek nebo pastilek v zabalení formě.

35

Výhodnými prostředky jsou tablety nebo kapsle pro orální podání a kapaliny pro intravenózní podání.

40

Sloučeniny podle vynálezu jsou velmi vhodné k léčení poruch nebo chorob živých živočichů, v důsledku jejich afinity k benzodiazepinovému vazebnému místu receptoru GABA_A. V důsledku těchto vlastností jsou sloučeniny podle vynálezu velmi vhodné k léčení konvulzí, úzkosti, poruch spánku, poruch paměti, jakož i jiných poruch citlivých na modulaci receptoru GABA_A. V souladu s tím lze sloučeniny podle vynálezu podávat pacientovi, včetně člověka, který potřebuje léčit, zmírnit nebo odstranit poruchu nebo chorobu související s receptory GABA_A. Mezi tyto poruchy nebo choroby patří zejména konvulze, úzkost, poruchy spánku a poruchy paměti.

45

Vhodná rozmezí dávek jsou 0,01 až 100 mg denně, 0,1 až 50 mg denně, a zejména 0,1 až 30 mg denně, v závislosti, jako obvykle, na způsobu podání, formě, která je podávána, indikaci na kterou se léčení zaměřuje, léčeném pacientovi a tělesné hmotnosti pacienta, a dále na úvaze a zkušenostech ošetřujícího lékaře nebo veterináře.

50

Vynález dále ilustrují následující příklady, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Sloučeniny podle vynálezu a sloučeniny jim podobné, připravené v těchto příkladech, jsou uvedeny v tabulce 1.

5

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

10

4-Fluor-3-nitroacetofenon (sloučenina 1g)

200 ml koncentrované kyseliny sírové se ochladí na teplotu 5 °C. Přidá se 20 ml (0,16 mol) 4-fluoracetofenonu, přičemž se teplota udržuje pod 10 °C. Směs se ochladí na teplotu 0 až 5 °C a v průběhu 2 hodin se po částech přidá 25 g (0,25 mol) dusičnanu draselného, přičemž se teplota udržuje ve výše uvedeném rozmezí. Po ukončení přidávání se směs za studena míchá po dobu dalších 2 hodin. Poté se směs vylije na 600 g ledu a odfiltruje se surový produkt. Jeho vyčištěním pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 9 jako elučního činidla se získá 18,2 g (60 %) čisté sloučeniny 1g o teplotě tání 48 až 49 °C.

20

4-Amino-3-nitroacetofenon (sloučenina 1h)

Suspenze 25 g (184 mmol) 4-aminoacetofenonu ve 250 ml acetanhydridu se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut. Tato směs se ochladí na teplotu 0 °C a po kapkách se přidá 18 ml koncentrované kyseliny dusičné, přičemž se teplota udržuje v rozmezí -5 až 5 °C. Po dokončení přidávání se směs nechá zahřát na teplotu místnosti a v míchání se pokračuje při teplotě místnosti přes noc. Směs se vylije do 700 ml ledové vody, produkt, kterým je N-(4-acetyl-2-nitrofenyl)acetamid se odfiltruje, důkladně se promyje vodou a vysuší. Výtěžek je 26,5 g (65 %). Tento produkt se přidá k horké směsi 50 ml vody a 100 ml koncentrované kyseliny sírové a výsledná směs se míchá po dobu 15 minut. Z ochlazené směsi se naředěním vodou vysráží sloučenina 1h. Produkt se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší. Výtěžek činí 91 %. Teplota tání produktu je 121 až 123 °C.

35

Příklad 2

3-(3-Pyridyl)anilin (sloučenina 2a)

Směs 16,3 g (0,11 mol) diethyl-3-pyridylboranu, 12,2 ml (0,11 mol) 3-bromanilinu, 45,8 g (0,33 mol) uhličitanu draselného a 80 mg tetrakis(trifenyfosfin)palladia(0) ve směsi 40 ml vody a 80 ml dimethoxyethanu se přes noc zahřívá v atmosféře dusíku na teplotu 80 °C. Po ochlazení se směs naředí vodou a ethylacetátem a zfiltruje se přes skládaný filtrační papír. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se jednou extrahuje ethylacetátem. Smíchané organické fáze se vysuší nad síranem sodným a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v ethanolu. Přidá se voda a směs se odpaří do sucha. Zbytek vykristaluje tritrací s ledově chladnou vodou. Krystaly se izolují, vysuší a promyjí petroletherem, čímž se získá 16,3 g (87 %) čisté sloučeniny 2a o teplotě tání 75 až 76 °C.

45

3-(5-Pyrimidyl)anilin (sloučenina 2b)

Suspenze 15 g (94,3 mmol) 5-brompyrimidinu, 19,3 g (104 mmol) hemisulfátu aminofenylboronové kyseliny, 39,6 g (472 mmol) hydrogenuhlčitanu sodného a 1 g tetrakis(trifenyfosfin)palladia(0) ve směsi 75 ml vody a 150 ml dimethoxyethanu se zahřívá přes noc v atmosféře dusíku na teplotu 80 °C. Směs se ochladí a poté se vylije do ledové vody. Sraženina

55

se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší, čímž se získá 15 g (93 %) sloučeniny 2b o teplotě tání 164 až 165 °C.

3-(1-Imidazolyl)anilin (sloučenina 2d)

5

Směs 90 g (0,36 mol) 1-jod-3-nitrobenzenu, 54 g (0,79 mol) imidazolu, 54 g (0,39 mol) uhličitanu draselného a 1 g jemně rozmělněného měděného prášku se zahřeje na teplotu 200 °C. Tavenina se míchá po dobu 2 hodin v atmosféře dusíku. Během reakce se pomocí molekulárních sít, umístěných mezi reakční nádobu a chladič, zachycují vodní páry. Po ukončení reakce se směs ochladí na teplotu 100 °C a přidá se voda. Poté se směs nechá vychladnout na teplotu místnosti, surový produkt se odfiltruje a vysuší. Překrystalováním z 200 až 250 ml toluenu se získá 54,2 g (79 %) čistého 3-(1-imidazolyl)nitrobenzenu o teplotě tání 101 až 102 °C.

15 K 51,6 g (0,27 mol) 3-(1-imidazolyl)nitrobenzenu v 500 ml kyseliny octové se přidá katalyzátor na bázi palladia (5 g 5% palladia na aktivním uhlí) a směs se hydrogenuje pod tlakem (výchozí tlak je 0,4 MPa), až do okamžiku, kdy přestane být odebírán vodík. Směs se zfiltruje přes celit a filtrát se odpaří do sucha, čímž se získá 40,4 g (93 %) sloučeniny 2d ve formě světle hnědého oleje.

20 N-Acetyl-3-(1-imidazolyl)anilin (sloučenina 2e)

5,88 g (37 mmol) sloučeniny 2d se míchá ve 30 ml acetanhydridu při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Tato směs se vylíje do ledové vody a zalkalizuje se přidáním 12M vodného hydroxidu sodného. Produkt se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší, čímž se získá 6,34 g (85 %) sloučeniny 2e o teplotě tání 181 až 183 °C.

25

3-(2-Pyridyl)anilin (sloučenina 2f)

30 K roztoku 12,7 g (63,5 mmol) 2-(3-nitrofenyl)pyridinu, připraveného jak je popsáno v J. Chem. Soc. 1958, str. 1759, v absolutním ethanolu se přidá katalyzátor na bázi palladia (1,3 g 5% palladia na aktivním uhlí) a směs se hydrogenuje za normálního tlaku, až do okamžiku, kdy přestane být odebírán vodík. Směs se zfiltruje přes celit a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 9 : 1 jako elučního činidla, čímž se získá 9,5 g (88 %) sloučeniny 2f ve formě světle hnědého oleje.

35

3-(2-Aminopyrimid-5-yl)anilin (sloučenina 21)

40 Směs 5,4 g (25 mmol) 2-(acetamino)-5-brompyrimidinu, 5,58 g (30 mmol) hemisulfátu 3-aminofenylboronové kyseliny, 10,4 g (75 mmol) uhličitanu draselného, 9 ml (0,13 mmol) 1,3-propandiolu a 0,5 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) ve směsi 25 ml vody a 50 ml dimethoxyethanu se míchá přes noc v atmosféře dusíku při teplotě 80 °C. Po ochlazení se směs vylíje do ledové vody. Produkt, deacetylovaný v průběhu reakce, se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší, čímž se získá 4,19 g (90 %) sloučeniny 21 o teplotě tání 171 až 172 °C.

45

Příklad 3

Izopropyl-4-(3-bromfenyl)amino-3-nitrobenzoát (sloučenina 24)

50

Směs 25,88 g (0,11 mol) izopropyl-4-chlor-3-nitrobenzoátu, 17,36 ml (0,16 mol) 3-bromanilinu a 14,63 g (0,11 mol) uhličitanu draselného ve 25 ml N-methyl-2-pyrrolidonu se zahřívá po dobu 3 dnů na teplotu 150 °C. Po ochlazení se směs vylíje do 300 ml zředěné (1M) kyseliny chlorovodíkové. Sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší, čímž se získá 37,4 g

surového produktu. Tento surový produkt se promyje horkým 2-propanolem, čímž se získá 26,25 g (65 %) čisté sloučeniny 24 o teplotě tání 162 až 165 °C.

5 Příklad 4

Izopropyl-3-amino-4-(3-bromfenyl)aminobenzoát (sloučenina 25)

3,79 g (10 mmol) sloučeniny 24 z příkladu 3 se suspenduje ve směsi 30 ml ethanolu a 30 ml dichlormethanu. Přidá se 0,5 g vlhkého Raney-niklu a směs se hydrogenuje, až do okamžiku, kdy přestane být odebírán vodík. Poté se směs zfiltruje přes celit a rozpouštělo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá s kvantitativním výtěžkem sloučenina 25 o teplotě tání 82 až 85 °C.

15 5-Acetyl-2-((3-bromfenyl)amino)anilin ve směsi s 5-acetyl-2-((3-jodfenyl)amino)anilinem (sloučenina 35) se připraví analogicky ze sloučeniny 34 z příkladu 16. Produkt se izoluje ve formě oleje.

20 Příklad 5

5-Acetyl-1-(3-(3-pyridyl)fenyl)benzimidazol (sloučenina 32a)

25 Roztok 7 g (23,1 mmol) sloučeniny 31a z příkladu 13 ve 20 ml kyseliny mravenčí se míchá přes noc při teplotě místnosti. Tato směs se vylije do 750 ml vody a zalkalizuje koncentrovaným vodným hydroxidem amonným. Sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší. Surový produkt se za varu pod zpětným chladičem rozpustí v ethanolu. Poté se přidává voda až do okamžiku, kdy se začne tvořit sraženina. Směs se nechá vychladnout, produkt se odfiltruje a vysuší, čímž se získá 4,3 g (60 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 200 až 202 °C.

30 1-(3-Bromfenyl)-5-(izopropylkarboxy)benzimidazol (sloučenina 26) se připraví analogicky ze sloučeniny 25 z příkladu 4. Výtěžek činí 85 %, teplota tání produktu je 102 až 104 °C.

35 5-Acetyl-1-(3-jodfenyl)benzimidazol ve směsi s 5-acetyl-(3-bromfenyl)benzimidazolem (sloučenina 36) se připraví analogicky ze sloučeniny 35 z příkladu 4. Výtěžek dvoustupňové syntézy ze sloučeniny 34 činí přibližně 91 %.

40 5-Acetyl-1-(3-(5-Pyrimidyl)fenyl)benzimidazol (sloučenina 32b) se připraví analogicky ze sloučeniny 31b z příkladu 13. Výtěžek činí 71 %, teplota tání produktu je 253 až 254 °C.

5-Acetyl-1-(3-(2-pyridyl)fenyl)benzimidazol (sloučenina 32c) se připraví analogicky ze sloučeniny 31c z příkladu 13. Výtěžek činí 91 %, teplota tání produktu je 158 až 159 °C.

45 5-acetyl-1-(3-(2-aminopyrimid-5-yl)fenyl)benzimidazol (sloučenina 32d) se připraví analogicky ze sloučeniny 31d z příkladu 13. Výtěžek činí 84 %, teplota tání produktu je 275 až 278 °C.

Příklad 6

50 1-(3-Bromfenyl)-5-(hydroxymethyl)benzimidazol (sloučenina 27)

55 Suspenze 18 g (50,18 mmol) sloučeniny 26 z příkladu 5 ve 300 ml suchého diethyletheru se míchá v atmosféře dusíku při teplotě místnosti. Po částech se přidá 1,9 g (50 mmol) lithiium-aluminiuhydridu směs se míchá přes noc. Poté se směs vylije do směsi ledové vody a ethylacetátu a výsledná emulze se zfiltruje přes celit a fáze se od sebe oddělí. Vodná fáze se

jednou extrahuje ethylacetátem. Smíchané organické fáze se promyje vodou, vysuší se nad síranem sodným a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se chromatograficky zpracuje na silikagelu za eluce postupně ethylacetátem a poté směsí ethylacetátu a methanolu v poměru 9 : 1. Získá se 7,69 g (51 %) sloučeniny 27 o teplotě tání 107 až 109 °C.

5

Příklad 7

1-(3-Bromfenyl)-5-formylbenzimidazol (sloučenina 28)

10

Směs 3,9 g (12,9 mmol) sloučeniny 27 z příkladu 6 a 3,04 g (16,1 mmol) fenylseleniumhydroxidoxidu (benzenseleninové kyseliny) v toluenu se míchá přes noc při teplotě 70 °C. Ochlazením se vysráží produkt. Sraženina se odfiltruje, promyje se petroletherem a vysuší. Následným promytím vodným roztokem uhličitanu sodného a vodou se získá 2,99 g (77 %) čisté sloučeniny 28 o teplotě tání 179 až 181 °C.

15

Příklad 8

20 1-(3-Bromfenyl)-5-formylbenzimidazol-O-methyloxim (sloučenina 29a)

K suspenzi 2,95 g (9,8 mmol) sloučeniny 28 z příkladu 7 ve 100 ml absolutního ethanolu se přidá 1,23 g (14,7 mmol) methoxylamin-hydrochloridu a směs se zahřeje na teplotu 70 °C. V průběhu 20 minut se po částech přidá 1,23 g (14,7 mmol) hydrogenuhlčitanu sodného. Po dokončení přidávání se směs míchá při teplotě 70 °C po dobu dalších 2 hodin. Po ochlazení se za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo. Ke zbytku se přidá voda a produkt se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší. Výtěžek činí 2,77 g (86 %). Teplota tání produktu je 119 až 120 °C.

25

30 Příklad 9

1-(3-(2-Thienyl)fenyl)-5-formylbenzimidazol-O-methyloxim (sloučenina 29d)

Směs 0,7 g (2,1 mmol) sloučeniny 29a z příkladu 8, 1,59 g (4,3 mmol) 2-(tributylstannyl)-thiofenu a 50 mg tris(trifenylfosfin)palladium-dichloridu v 5 ml dimethylformamidu se zahřívá přes noc na teplotu 80 °C. Ochlazená reakční směs se naředí čtyřnásobným objemem vody a extrahuje se ethylacetátem. Smíchané organické extrakty se vysuší nad síranem sodným a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 1 jako elučního činidla. Výtěžek je 0,56 g (80 %), teplota tání produktu činí 184 až 185 °C.

40

Příklad 10

45

1-(3-(3-Furanyl)fenyl)-5-formylbenzimidazol-O-methyloxim (sloučenina 29c)

Směs 0,7 g (2,1 mmol) 1-(3-bromfenyl)-5-formylbenzimidazol-O-methyloximu (sloučeniny 29a) z příkladu 8, 0,26 g (2,34 mmol) 3-furanylboronové kyseliny, 0,89 g (10,6 mmol) hydrogenuhlčitanu sodného a 50 mg tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) ve směsi 5 ml vody a 10 ml dimethoxyethanu se míchá přes noc při teplotě 80 °C v atmosféře dusíku. Po ochlazení se přidá voda a směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se vysuší nad síranem sodným a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 1 jako elučního činidla. Čisté frakce se odpaří do sucha. Triturací s petroletherem se

55

získá bílý krystalický produkt. Výtěžek je 0,42 g (63 %), teplota tání produktu činí 147 až 148 °C.

5 Příklad 11

1-(3-(1-Imidazolyl)fenyl)-5-formylbenzimidazol-O-methyloxim
(sloučenina 29b)

- 10 Směs 0,7 g (2,13 mmol) 1-(3-bromfenyl)-5-formylbenzimidazol-O-methyloximu (sloučeniny 29a) z příkladu 8, 0,33 g (4,85 mmol) imidazolu, 0,29 g (2,13 mmol) uhličitanu draselného a katalytického množství práškové mědi v 5 ml N-methyl-2-pyrrolidonu se zahřívá po dobu 24 hodin v atmosféře dusíku na teplotu 140 °C. Po ochlazení se směs vylije do vody. Přidá se malé množství methanolu a směs se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se vysuší nad síranem
- 15 sodným a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 10 : 1 jako elučního činidla, čímž se získá 0,23 g (34 %) čisté sloučeniny 29b o teplotě tání 197 až 199 °C.

- 20 5-Acetyl-1-(3-(1-imidazolyl)fenyl)benzimidazol (sloučenina 37) se připraví analogicky ze sloučeniny 36 z příkladu 5. Výtěžek činí přibližně 26 %, teplota tání produktu je 205 až 206 °C.

Příklad 12

- 25 4-Acetyl-2-nitro-N-(3-(3-pyridyl)fenyl)anilin (sloučenina 30a)

- Směs 5 g (27,3 mmol) sloučeniny 1g z příkladu 1 a 4,62 g (27,2 mmol) sloučeniny 2a z příkladu 2 v 10 ml suchého N-methyl-2-pyrrolidonu se míchá přes noc při teplotě 40 až 50 °C. Výsledná pevná reakční směs se suspenduje v ledové vodě a suspenze se zalkalizuje přidáním 1M vodného
- 30 roztoku uhličitanu sodného. Produkt se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší, čímž se získá 7,68 g (85 %) sloučeniny 30a o teplotě tání 112 až 113 °C.

- 35 4-Acetyl-2-nitro-N-(3-(5-pyrimidyl)fenyl)anilin (sloučenina 30b) se připraví analogicky ze sloučeniny 1g z příkladu 1 a sloučeniny 2b z příkladu 2. Výtěžek činí 65 %, teplota tání produktu je 131 až 132 °C.

- 40 4-Acetyl-2-nitro-N-(3-(2-pyridyl)fenyl)anilin (sloučenina 30c) se připraví analogicky ze sloučeniny 1g z příkladu 1 a sloučeniny 2f z příkladu 2. Výtěžek činí 87 %, teplota tání produktu je 195 až 196 °C.

- 4-Acetyl-2-nitro-N-(3-(2-aminopyrimid-5-yl)fenyl)anilin (sloučenina 30d) se připraví analogicky ze sloučeniny 1g z příkladu 1 a sloučeniny 21 z příkladu 2. Výtěžek činí 80 %, teplota tání produktu je 233 až 236 °C.

45 Příklad 13

5-Acetyl-2-(3-(3-pyridyl)fenylamino)anilin (sloučenina 31a)

- 50 2 g (6 mmol) sloučeniny 30a z příkladu 12 se suspenduje ve směsi 50 ml ethanolu a 10 ml dichlormethanu a provádí se hydrogenace za normálního tlaku za použití 5% palladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru. Zfiltrováním výsledného roztoku přes celit a následným odpařením rozpouštědla se získá olej. Triturací se směsí diethyletheru a petroletheru v poměru 1 : 1 se získá 1,46 g (80 %) čisté sloučeniny 31a. Teplota tání produktu činí 176 – 176 °C.

55

5-Acetyl-2-(3-(5-pyrimidyl)fenylamino)anilin (sloučenina 31b) se připraví analogicky ze sloučeniny 30b z příkladu 12. Surový olejovitý produkt se použije v následujícím stupni (příkladu 5) bez čistění.

5 5-Acetyl-2-(3-(2-pyridyl)fenylamino)anilin (sloučenina 31c) se připraví analogicky ze sloučeniny 30c z příkladu 12. Výtěžek činí 92 %, teplota tání produktu je 145 až 146 °C.

10 5-Acetyl-2-(3-(2-aminopyrimid-5-yl)fenylamino)anilin (sloučenina 31d) se připraví analogicky ze sloučeniny 30d z příkladu 12. Výtěžek činí 71 %, teplota tání produktu je 228 až 230 °C.

Příklad 14

15 5-Acetyl-1-(3-(3-pyridyl)fenyl)benzimidazol-O-ethyloxim (sloučenina 33a)

15 5 g (15,97 mmol) sloučeniny 32a z příkladu 5 se suspenduje v 50 ml absolutního ethanolu a směs se zahřeje na teplotu 70 °C. Přidá se 2,4 g (24,61 mmol) O-ethylhydroxylamin-hydrochloridu a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 1,5 hodiny. Po ochlazení se rozpouštědlo odstraní odpařením a zbytek se rozmíchá v 50 ml 1M vodného hydroxidu sodného. Surový produkt se odfiltruje. Zpracováním pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a ethanolu v poměru 9 : 1 jako elučního činidla se získá 3,7 g (65 %) čisté sloučeniny 33a o teplotě tání 105 až 106 °C.

25 Ze sloučeniny 32a z příkladu 5 a odpovídajících O-alkyl-, O-alkenyl- a O-alkynylhydroxylamin-hydrochloridů se analogicky připraví následující sloučeniny:

5-acetyl-1-(3-(3-pyridyl)fenyl)benzimidazol-O-propargyloxim (sloučenina 33b); výtěžek činí 49 %, teplota tání produktu je 138 až 140 °C,

30 5-acetyl-1-(3-(3-pyridyl)fenyl)benzimidazol-O-allyloxim (sloučenina 33c); výtěžek činí 73 %, teplota tání produktu je 87 až 89 °C,

35 5-acetyl-1-(3-(3-pyridyl)fenyl)benzimidazol-O-isobutyloxim (sloučenina 33f); výtěžek činí 38 %, teplota tání produktu je 90 až 92 °C,

5-Acetyl-1-(3-(3-pyridyl)fenyl)benzimidazol-O-methyloxim (sloučenina 33g); výtěžek činí 59 %, teplota tání produktu je 145 až 146 °C,

40 5-Acetyl-1-(3-(3-pyridyl)fenyl)benzimidazol-oxim (sloučenina 33i); výtěžek činí 82 %, teplota tání produktu je 218 až 220 °C.

Z odpovídajících O-alkylhydroxylamin-hydrochloridů a sloučeniny 32b, 32c, respektive 32d z příkladu 5 a se analogicky připraví následující sloučeniny:

45 5-Acetyl-1-(3-(5-pyrimidyl)fenyl)benzimidazol-O-ethyloxim (sloučenina 33d); výtěžek činí 54 %, teplota tání produktu je 187 až 188 °C,

5-Acetyl-1-(3-(2-pyridyl)fenyl)benzimidazol-O-ethyloxim (sloučenina 33e); výtěžek činí 53 %, teplota tání produktu je 107 až 108 °C,

50 5-Acetyl-1-(3-(2-aminopyrimid-5-yl)fenyl)benzimidazol-O-methyloxim (sloučenina 33h); výtěžek činí 62 %, teplota tání produktu je 236 až 238 °C.

55 Ze sloučeniny 37 z příkladu 11 a O-methylhydroxylamin-hydrochloridu respektive O-ethylhydroxylamin-hydrochloridu se analogicky připraví následující sloučeniny:

5–Acetyl–1–(3–(1–imidazolyl)fenyl)benzimidazol–O–methyloxim (sloučenina 38a); výtěžek činí 67 %, teplota tání produktu je 230 až 231 °C,

- 5 5–Acetyl–1–(3–(1–imidazolyl)fenyl)benzimidazol–O–ethyloxim (sloučenina 38b); výtěžek činí 67 %, teplota tání produktu je 135 až 138 °C.

Příklad 15

10

5–Acetyl–1–(3–(3–pyridyl)fenyl)benzimidazol–O–izopropyloxim (sloučenina 33j)

- 15 K suspenzi 0,4 g (1,22 mmol) sloučeniny 33i z příkladu 14 v 5 ml suchého dimethylformamidu se přidá 50 m 60% disperze natriumhydridu v minerálním oleji. Směs se míchá při teplotě 30 až 40 °C po dobu 30 minut. Poté se přidá 0,14 ml (1,49 mmol) 2–brompropanu a směs se míchá přes noc při teplotě 40 °C. Po ochlazení se směs naředí čtyřnásobným objemem vody a extrahuje se dichlormethanem. Organický extrakt se zahustí a vyčistí se na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla, čímž se získá 0,15 g (33 %) sloučeniny 33j o teplotě tání 77 až 80 °C.

20

Příklad 16

4–Acetyl–N–(3–bromfenyl)–2–nitroanilin ve směsi s 4–acetyl–N–(3–jodfenyl)–2–nitroanilinem (sloučenina 34)

25

- 30 Směs 15,6 g (86,7 mmol) 4–acetyl–2–nitroanilinu (sloučeniny 1h) z příkladu 1, 13,3 ml (104 mmol) 3–brom–1–jodbenzenu, 12 g (87 mmol) uhličitanu draselného a katalytických množství jodidu měďného a práškové mědi se za míchání zahřívá po dobu 24 hodin v atmosféře dusíku na teplotu 180 °C. Směs se nechá ochladit na teplotu 70 °C a dehtovitý reakční koláč se dvakrát extrahuje horkým ethylacetátem. Smíchané extrakty se vyčistí pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 3 : 7 jako elučního činidla, čímž se získá 9 g směsi produktů.

- 35 Příklad 17

2–(Tributylstannyl)thiazol (sloučenina 50)

- 40 K roztoku 0,71 ml (10 mmol) thiazolu ve 20 ml suchého tetrahydrofuranu se v atmosféře argonu při teplotě –78 °C po kapkách přidá 6,9 ml (11 mmol) 1,6M butyllithia v hexanu. Reakční směs se míchá při teplotě –78 °C po dobu 0,5 hodiny a po kapkách se přidá 3,1 ml (11 mmol) tributylstannylchloridu. Směs se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě –78 °C a po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti, poté se zahustí, trituruje se s 50 ml vody a extrahuje se třikrát vždy 100 ml diethyletheru. Extrakt se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se a zahustí za sníženého tlaku, čímž se získá s kvantitativním výtěžkem 3,7 g sloučeniny 50 ve formě bezbarvého oleje.

45

Příklad 18

- 50 5–Acetyl–1–(3–(2–thiazolyl)fenyl)benzimidazol (sloučenina 51)

- 55 K roztoku 3,6 g (9,7 mmol) sloučeniny 50 z příkladu 17 ve 20 ml suchého tetrahydrofuranu se v atmosféře argonu přidá 1,5 g (4,8 mmol) 5–acetyl–1–(3–bromfenyl)benzimidazolu (sloučeniny 52) a 340 mg (0,48 mmol) (P–fenyl)₃PdCl₂. Reakční směs se míchá při teplotě 80 °C po dobu 24 hodin v uzavřené zkumavce o objemu 50 ml. Po ochlazení se směs zahustí, trituruje se se 100 ml

vody a extrahuje se třikrát vždy 200 ml dichlormethanu. Extrakt se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se promyje etherem, čímž se získá 1,5 g (89 %) krystalické sloučeniny 51.

- 5 5-Acetyl-1-(3-bromfenyl)benzimidazol (sloučenina 52) se připraví následovně:

4-Acetyl-2-nitroanilin

- 10 Ke 150 ml směsi vody a koncentrované kyseliny sírové v poměru 1 : 2 se přidá 26,5 g (11,94 mmol) N-(4-acetyl-2-nitrofenyl)acetamidu. Po 15 minutách se směs vylije do vody. Produkt se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší.

N-(3-Bromfenyl)-4-acetyl-2-nitroanilin

- 15 Směs 3,41 g (18,94 mmol) 4-acetyl-2-nitroanilinu, 4,6 ml (38,06 mmol) 1,3-dibrombenzenu, 2,62 g (19 mmol) uhlíčitanu draselného a katalytického množství práškové mědi se za míchání pod dusíkem zahřívá po dobu 2 dnů na teplotu 180 °C. Po ochlazení se pevný reakční koláč extrahuje směsí dichlormethanu a methanolu v poměru 9 : 1. Extrakt se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje ethylacetátem. Tento extrakt se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se
20 vyčistí na silikagelu za použití směsi petroletheru a ethylacetátu v poměru 4 : 1 jako elučního činidla, čímž se získá čistý produkt. Výtěžek činí 0,67 g (10,6 %). Teplota tání produktu je 142 až 144 °C.

5-Acetyl-1-(3-bromfenyl)benzimidazol (sloučenina 52)

- 25 9,0 g (26,63 mmol) N-(3-bromfenyl)-4-acetyl-2-nitroanilinu se suspenduje ve 100 ml 99% ethanolu. Přidá se Raney-nikl a směs se hydrogenuje za normálního tlaku po dobu 20 hodin. Poté se přidá chloroform, směs se zfiltruje přes celit a odpaří se ve vakuu, čímž se získá 8,03 g oleje. K tomuto oleji se přidá 80 ml kyseliny mravenčí a směs se zahřívá po dobu 1,5 hodiny na teplotu
30 80 °C. Nadbytek kyseliny mravenčí se odstraní ve vakuu. Zbytek se rozmíchá ve vodě a tato směs se zalkalizuje vodným hydroxidem sodným. Produkt se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší.

- 35 Příklad 19

5-Acetyl-1-(3-(2-thiazolyl)fenyl)benzimidazol-O-methyloxim
(sloučenina 53)

- 40 Ke směsi 5 ml ethanolu, 300 mg (3,5 mmol) methoxylamin-hydrochloridu a 0,17 ml (1,2 mmol) triethylaminu se přidá 300 mg (0,94 mmol) sloučeniny 51 z příkladu 18 a směs se míchá při teplotě 60 °C po dobu 0,5 hodiny. Po ochlazení se směs vylije do 100 ml 5% vodného hydrogenuhlíčitanu sodného a sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se za sníženého tlaku. Surový produkt se vyčistí pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu za použití směsi
45 dichlormethanu a methanolu v poměru 100 : 1 jako elučního činidla, čímž se získá 270 mg (86 %) sloučeniny 53 o teplotě tání 157 až 159 °C.

Příklad 20

- 50 5-Kyan-1-(3-(2-thiazolyl)fenyl)benzimidazol (sloučenina 54) se syntetizuje jak je popsáno v příkladu 18, ale za použití 2,0 g (5,9 mmol) 5-kyan-1-(3-jodfenyl)benzimidazolu místo sloučeniny 52, 100 mg (0,14 mmol) (P-fenyl₃)₂PdCl₂ a 3,6 g (9,7 mmol) sloučeniny 50. Získá se 1,5 g (86 %) 5-kyan-1-(3-(2-thiazolyl)fenyl)benzimidazolu.

55

5-Kyan-1-(3-jodfenyl)benzimidazol se připraví jak je popsáno níže:

N-(3-Jodfenyl)-4-kyan-2-nitroanilin

- 5 K roztoku 1,82 g (10 mmol) 4-chlor-3-nitrobenzonitrilu ve 25 ml suchého dimethylformamidu se přidá 1,54 ml (11 mmol) triethylaminu a 1,2 ml (10 mmol) 3-jodanilinu a směs se zahřívá přes noc na teplotu 80 – 100 °C. Po ochlazení se směs vylije do čtyřnásobného objemu ledové vody. Sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší. Surový produkt se promyje horkým ethanolem, čímž se získá 2,1 g (58 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 211 až 212 °C.

10

2-Amino-(N-(3-jodfenyl))-4-kyananilin

- 15 K suspenzi 2,1 g (5,75 mmol) N-(3-jodfenyl)-4-kyan-2-nitroanilinu v 50 ml methanolu se přidá 0,92 g (17,25 mmol) chloridu amonného a 4,14 g (17,25 mmol) nonahydrátu sulfidu sodného a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 1,5 hodiny. Po ochlazení se směs vylije do 200 ml ledové vody a produkt se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší, čímž se získá 1,8 g (93 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 170 až 172 °C.

5-Kyan-1-(3-jodfenyl)benzimidazol

20

- 25 Suspenze 1,8 g (5,36 mmol) 2-amino-(N-(3-jodfenyl))-4-kyananilinu ve 20 ml kyseliny mravenčí se zahřívá po dobu 1,5 hodiny na teplotu 80 až 100 °C. Horká reakční směs se zfiltruje přes vrstvu vaty do 100 ml ledové vody. Sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší. Vzniklý surový produkt se rozpustí v dichlormethanu a přidáním petroletheru se vyvolá jeho vysrážení. Produkt se odfiltruje a vysuší. Výtěžek činí 1,38 g (75 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 177 – 179 °C.

Příklad 21

30

5-Formyl-1-(3-(2-thiazolyl)fenyl)benzimidazol (sloučenina 55)

- 35 K roztoku 1,5 g (4,9 mmol) sloučeniny 54 v 18 ml kyseliny mravenčí a 6 ml vody se přidá 2,0 g Raney-niklu. Směs se míchá v atmosféře argonu při teplotě 110 °C po dobu 1 hodiny. Po ochlazení se směs zfiltruje, filtrát se zahustí a roztřepe mezi 5% vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a ethylacetát. Organická fáze se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se a zahustí za sníženého tlaku, čímž se získá 1,3 g (87 %) sloučeniny 55.

40 Příklad 22

5-Formyl-1-(3-(2-thiazolyl)fenyl)benzimidazol-oxim

- 45 Ke směsi 25 ml ethanolu a 600 mg (6,9 mmol) hydroxylamin-hydrochloridu se přidá 700 mg (2,29 mmol) sloučeniny 55. Směs se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě 90 °C. Po ochlazení se směs vylije do 100 ml vody a sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší za sníženého tlaku, čímž se získá 690 mg (94 %) 5-formyl-1-(3-(2-thiazolyl)fenyl)benzimidazol-oximu.

- 50 5-Formyl-1-(3-(2-thiazolyl)fenyl)benzimidazol-O-methyloxim (sloučenina 56) se připraví analogicky, avšak za použití methylamin-hydrochloridu místo hydroxylamin-hydrochloridu. Teplota tání produktu činí 154 až 160 °C.

Příklad 23

4-(3-Nitrofenyl)pyrimidin (sloučenina 57)

- 5 Ke směsi 22 ml koncentrované kyseliny sírové a 16 ml koncentrované kyseliny dusičné se při teplotě 0 °C přidá směs 10 g (64 mmol) 4-fenylpyrimidinu a 33 ml koncentrované kyseliny sírové. Výsledná směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 0 °C, vylije se na drcený led a extrahuje se dichlormethanem. Extrakt se promyje 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se nad síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje
10 s isopropanolem sraženina se odfiltruje a vysuší za sníženého tlaku, čímž se získá 6,4 g (50 %) sloučeniny 57.

Příklad 24

15

4-(3-Aminofenyl)pyrimidin (sloučenina 58)

- K suspenzi 6,3 g (31 mmol) sloučeniny 57 ve směsi 60 ml methanolu a 30 ml tetrahydrofuranu se přidá 300 mg 5% palladia na aktivním uhlí a směs se hydrogenuje za normálního tlaku po dobu
20 1 hodiny. Směs se zfiltruje a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 3 : 1 jako elučního činidla, čímž se získá 5,1 g (96 %) sloučeniny 58.

25 Příklad 25

N-(3-(4-Pyrimidyl)fenyl)-4-kyan-2-nitroanilin (sloučenina 59)

- Ke směsi 5,5 g (30 mmol) 4-chlor-3-nitrobenzonitrilu a 5,1 g (30 mmol) sloučeniny 58 ve
30 120 ml tetrahydrofuranu se přidá natriumhydrid (2,3 g; 50% suspenze v minerálním oleji). Směs se míchá po dobu 2 dnů při teplotě místnosti, poté se vylije do vody a extrahuje se dichlormethanem. Extrakt se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se trituruje s diethyletherem, čímž se získá 9,2 g (96 %) krystalické sloučeniny 59.

35

Příklad 26

- N-(3-(4-Pyrimidyl)fenyl)-4-kyan-2-aminoanilin (sloučenina 60) se syntetizuje jak je popsáno
40 v příkladu 24, avšak za použití 9,2 g (29 mmol) sloučeniny 59, místo sloučeniny 57, a 600 mg katalyzátoru. Získá se 8,3 g sloučeniny 60 s kvantitativním výtěžkem.

Příklad 27

- 45 5-Kyan-1-(3-(4-pyrimidyl)fenyl)enzimidazol (sloučenina 61)

- Směs 3,0 g (10 mmol) sloučeniny 60 a 20 ml kyseliny mravenčí se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě 110 °C. Směs se zahustí ve vakuu a zbytek se roztřepe mezi 5% vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a dichlormethan. Organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým
50 a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se trituruje s ethylacetátem, čímž se získá 2,6 g (85 %) krystalické sloučeniny 61.

Příklad 28

- 5-Formyl-1-(3-(4-pyrimidyl)fenyl)benzimidazol (sloučenina 62) se syntetizuje jak je popsáno v příkladu 21, avšak za použití 2,5 g (8,4 mmol) sloučeniny 61, místo sloučeniny 54, a 1,5 g Raney-niklu. Získá se 1,9 g (73 %) sloučeniny 62.

Příklad 29

- 10 5-Formyl-1-(3-(4-pyrimidyl)fenyl)benzimidazol-oxim (sloučenina 63) se syntetizuje jak je popsáno v příkladu 22, avšak za použití 150 mg (0,50 mmol) sloučeniny 62, místo sloučeniny 55, a 100 mg (1,5 mmol) hydroxylamin-hydrochloridu. Získá se 120 mg (76 %) sloučeniny 63 o teplotě tání 220 až 221 °C.
- 15 5-Formyl-1-(3-(4-pyrimidyl)fenyl)benzimidazol-O-methyloxim (sloučenina 64) se syntetizuje jak je popsáno v příkladu 22, avšak za použití 200 mg (0,66 mmol) sloučeniny 62, místo sloučeniny 55, a 250 mg (2,0 mmol) methoxylamin-hydrochloridu. Získá se 61 mg (28 %) sloučeniny 64 o teplotě tání 180 až 182 °C.

Příklad 30

- 20 N-(3-(2-Pyrimidyl)fenyl)-4-kyan-2-nitroanilin (sloučenina 65) se syntetizuje jak je popsáno v příkladu 25, za použití 4,50 g (26,3 mmol) 2-(3-aminofenyl)pyrimidinu místo sloučeniny 58. Získá se 5,08 g (61 %) sloučeniny 65.

Příklad 31

- 30 N-(3-(2-Pyrimidyl)fenyl)-4-kyan-2-aminoanilin (sloučenina 66) se syntetizuje jak je popsáno v příkladu 24, avšak za použití 1,2 g (3,8 mmol) sloučeniny 65 místo sloučeniny 57. Získá se 1,0 g (93 %) sloučeniny 66.

Příklad 32

- 35 5-Kyan-1-(3-(2-pyrimidyl)fenyl)benzimidazol (sloučenina 67) se syntetizuje jak je popsáno v příkladu 27, za použití 1,0 g (3,5 mmol) sloučeniny 66 místo sloučeniny 60. Získá se 840 mg (80 %) sloučeniny 67.

Příklad 33

- 45 5-Formyl-1-(3-(2-pyrimidyl)fenyl)benzimidazol (sloučenina 68)

- Ke směsi 367 mg (1,2 mmol) sloučeniny 67 a 60 ml dichlormethanu se při teplotě -78 °C přidá 2,5 ml 1,0M roztoku DIBAL-H (diisobutylaluminiumhydridu) v toluenu. Reakční směs se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě -78 °C a po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti. K reakční směsi se přidá nasycený roztok chloridu amonného a v míchání se pokračuje po dobu 0,5 hodiny. Směs se vylíje do vody a extrahuje se dichlormethanem. Organický extrakt se vysuší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 142 mg (38 %) sloučeniny 68.

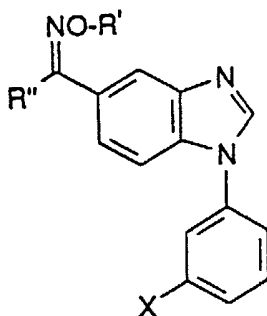
Příklad 34

5 5-Formyl-1-(3-(2-pyrimidyl)fenyl)benzimidazol-O-methyloxim (sloučenina 69) se syntetizuje jak je popsáno v příkladu 22, avšak za použití 210 mg (0,70 mmol) sloučeniny 68, místo sloučeniny 55, a 300 mg (3,6 mmol) methoxylamin-hydrochloridu místo hydroxylamin-hydrochloridu. Získá se 192 mg (83 %) sloučeniny 69 o teplotě tání 158 až 159 °C.

Sloučeniny připravené v příkladech výše jsou uvedeny v následující tabulce 1.

10

Tabulka 1



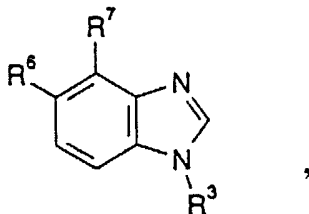
sloučenina č	X	R'	R''	teplota tání	příklad
29d	2-thienyl	methyl	vodík	184–185 °C	9
29b	1-imidazolyl	methyl	vodík	197–199 °C	11
29c	3-furanyl	methyl	vodík	147–148 °C	10
33a	3-pyridyl	ethyl	methyl	105–106 °C	14
33b	3-pyridyl	2-propenyl	methyl	138–140 °C	14
33c	3-pyridyl	2-propenyl	methyl	87–89 °C	14
33d	5-pyrimidyl	ethyl	methyl	187–188 °C	14
33e	2-pyridyl	ethyl	methyl	107–108 °C	14
33f	3-pyridyl	isobutyl	methyl	90–92 °C	14
33g	3-pyridyl	methyl	methyl	145–146 °C	14
33h	2-amino-5-pyrimidyl	methyl	methyl	236–238 °C	14
33i	3-pyridyl	vodík	methyl	218–220 °C	14
33j	3-pyridyl	izopropyl	methyl	77–80 °C	15
38a	1-imidazolyl	methyl	methyl	230–231 °C	14
38b	1-imidazolyl	ethyl	methyl	135–138 °C	14
53	2-thiazolyl	methyl	methyl	157–159 °C	19
56	2-thiazolyl	methyl	vodík	154–160 °C	22
63	4-pyrimidyl	vodík	vodík	220–221 °C	29
64	4-pyrimidyl	methyl	vodík	180–182 °C	29
69	2-pyrimidyl	methyl	vodík	158–159 °C	34

15

PATENTOVÉ NÁROKY

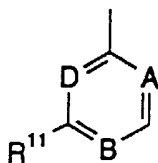
5

1. Derivát benzimidazolu obecného vzorce



10 ve kterém

R^3 představuje skupinu obecného vzorce



15

kde

všechny symboly A, B a D znamenají skupiny CH nebo jeden nebo dva ze symbolů A, B a D představují atomy dusíku a zbylé z těchto symbolů znamenají skupiny CH, a

20

R^{11} představuje fenylovou skupinu, benzimidazolylovou skupinu nebo 5- nebo 6-člennou monocyklickou heteroarylovou skupinu obsahující 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, přičemž kterákoli z těchto skupin může být substituována alespoň jedním substituentem vybraným ze souboru zahrnujícího přímé a rozvětvené alkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku a cyklické alkylové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku, přímé a rozvětvené alkoxy skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku a cyklické alkoxy skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku, atomy halogenů, trifluormethylovou skupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, acylaminoskupinu a acylové skupiny, přičemž acylovou skupinou či acylovým zbytkem je skupina $-(C=O)-H$ nebo $-(C=O)-$ alkyl, kde alkylem je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku nebo cyklická alkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenylovou skupinu a 5- nebo 6-členné monocyklické heteroarylové skupiny obsahující 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, a

35

jeden ze symbolů R^6 a R^7 znamená atom vodíku a druhý z těchto symbolů představuje skupinu $-CR'=NOR''$, kde

R' představuje přímou či rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo cyklickou alkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku a

40

R'' znamená atom vodíku, přímou či rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo cyklickou alkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, přímou nebo

rozvětvenou alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl nebo jeho oxid.

5

2. Derivát benzimidazolu podle nároku 1, kterým je

5-acetyl-1-(3-(3-pyridyl)fenyl)benzimidazol-O-ethyloxim,
 10 5-acetyl-1-(3-(3-pyridyl)fenyl)benzimidazol-O-oxim,
 5-acetyl-1-(3-(1-imidazolyl)fenyl)benzimidazol-O-methyloxim,
 5-acetyl-1-(3-(1-imidazolyl)fenyl)benzimidazol-O-ethyloxim,
 nebo
 5-acetyl-1-(3-(2-thiazolyl)fenyl)benzimidazol-O-methyloxim, nebo jeho farmaceuticky
 15 přijatelná sůl nebo jeho oxid.

3. Derivát benzimidazolu podle nároku 1, kterým je

5-acetyl-1-(3-(3-pyridyl)fenyl)benzimidazol-O-propargyloxim,
 20 5-acetyl-1-(3-(3-pyridyl)fenyl)benzimidazol-O-allyloxim,
 5-acetyl-1-(3-(3-pyridyl)fenyl)benzimidazol-O-isobutyloxim,
 5-acetyl-1-(3-(3-pyridyl)fenyl)benzimidazol-O-methyloxim,
 5-acetyl-1-(3-(5-pyrimidyl)fenyl)benzimidazol-O-ethyloxim,
 5-acetyl-1-(3-(2-pyridyl)fenyl)benzimidazol-O-ethyloxim,
 25 5-acetyl-1-(3-(2-aminopyrimid-5-yl)fenyl)benzimidazol-O-methyloxim, nebo
 5-acetyl-1-(3-(3-pyridyl)fenyl)benzimidazol-O-izopropyloxim, nebo jeho farmaceuticky
 přijatelná sůl nebo jeho oxid.

4. Farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje účinné množství
 30 derivátu benzimidazolu podle libovolného z nároků 1 až 3, nebo jeho farmaceuticky přijatelné
 soli nebo jeho oxidu, spolu s alespoň jedním farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

5. Použití derivátu benzimidazolu podle libovolného z nároků 1 až 3 k přípravě léčiva pro
 35 léčení poruchy nebo choroby živého živočicha, včetně člověka, přičemž tato porucha nebo
 choroba reaguje na modulaci receptorového komplexu kyseliny γ -aminomáselné centrálního
 nervového systému.

6. Použití derivátu benzimidazolu podle libovolného z nároku 1 až 3 k přípravě léčiva pro
 40 léčení poruchy nebo choroby živého živočicha, včetně člověka, přičemž tato porucha nebo
 choroba reaguje na pozitivní modulaci receptorového komplexu kyseliny γ -aminomáselné
 centrálního nervového systému.

7. Použití derivátu benzimidazolu podle libovolného z nároků 1 až 3 k přípravě léčiva pro
 45 léčení poruchy nebo choroby vybrané ze souboru zahrnujícího úzkost, poruchy spánku, poruchy
 paměti, epilepsii a jiné konvulzivní poruchy.

50

Konec dokumentu
