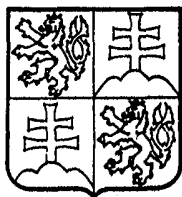


ČESKÁ A SLOVENSKÁ  
FEDERATIVNÍ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

270 592

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>

C 07 D 211/90,  
C 07 D 401/10,  
C 07 D 413/10,  
C 07 D 417/10,  
C 07 D 471/04,  
C 07 D 513/04

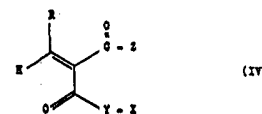
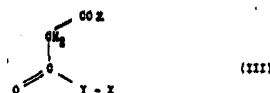
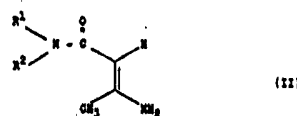
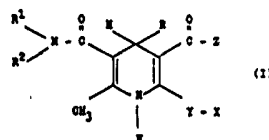
(21) PV 6419-88.F  
(22) Přihlášeno 28 09 88

(40) Zveřejněno 14 11 89  
(45) Vydáno 25 06 91

(72) Autor vynálezu COOPER KELVIN dr., DEAL, STEELE JOHN dr., SANDWICH,  
FRAY MICHAEL JONATHAN dr., NR.CANTERBURY,  
RICHARDSON KENNETH dr., BIRCHINGTON (GB)  
(73) Majitel patentu PFIZER LIMITED, SANDWICH  
(GB)

(54) Způsob výroby 1,4-dihydropyridinů

(57) Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, kde R je 2-chlorfenyl, 2-trifluormethoxyfenyl, 2,4-difluorfenyl, 4-kyanfenyl nebo 1,3-benzodioxol-4-yl, R<sup>1</sup> je vodík, C<sub>1-4</sub>-alkyl, pyridyl, thiazolyl, 1-(fenyl)et-1-yl, 4- nebo 6-methylpyrid-2-yl, 4- nebo 5-methylthiazol-2-yl, 5-methylthiadiazol-2-yl, 5-methyloxadiazol-3-yl, 5-methylisoxazol-3-yl, benzothiazol-2-yl, 5-ethoxybenzothiazol-2-yl nebo 1-methylimidazol-2-yl, R<sup>2</sup> je vodík nebo C<sub>1-4</sub>alkyl, X je popřípadě substituovaný pyridyl, imidazol, pyrimidin, triazol, oxazol nebo thiazolový zbytek, Y je 1,4-fenylenový nebo pyridin-2,5-dylový zbytek a Z je C<sub>1-4</sub>-alkoxyl nebo aryl-C<sub>1-4</sub>-alkoxyl, kde s<sup>1</sup> je popřípadě substituovaný fenyl, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II nechá reagovat s aldehydem obecného vzorce RCHO a sloučeninou obecného vzorce III, nebo s produktem jejich vzájemné reakce, odpovídajícím obecnému vzorci IV, a výsledný produkt se popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl. Vyráběné sloučeniny působí jako antagonisty faktoru aktivujícího destičky a lze je používat v medicíně k léčbě alergických a zánětlivých onemocnění.



Vynález se týká dihydropyridinů, zejména určitých 4-aryl-5-karbamoyl-1,4-dihydropyridinů, které je možno používat k léčbě alergických nebo zánětlivých onemocnění v humánní a veterinární medicíně.

Pro řadu 1,4-dihydropyridinů již byly popsány antiischemické a antihypertenzivní účinky. Tyto sloučeniny jsou schopny inhibovat pohyb vápníku do buněk a jsou tedy účinné při léčbě a prevenci různých srdečních chorob nebo jako antihypertenzivní činidla (viz například evropskou patentovou přihlášku č. 100189). Sloučeniny podle vynálezu však jsou účinnými a selektivními antagonisty faktoru aktivujícího destičky a jako takové mají klinické využití ve zcela odlišné oblasti, jmenovitě k léčbě alergických a zánětlivých chorob, jako astmatu resp. arthritidy.

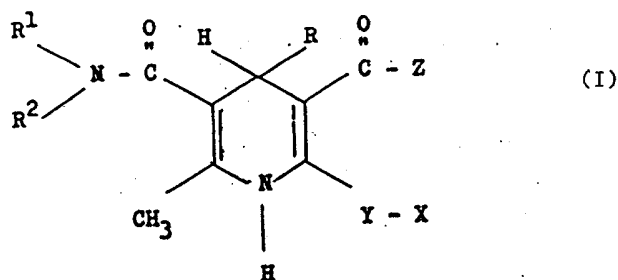
Faktor aktivující destičky (platelet activating factor - PAF) je etherový fosfolipid, jehož struktura byla poprvé objasněna v roce 1979. Jedná se o 1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glyceryl-3-fosforylcholin. Tento faktor je produkován, uvolňuje se a reaguje s četnými buňkami podílejícími se na zánětlivé reakci, destičkami a ledvinami. PAF kromě toho, že silně působí na shlukování destiček, vykazuje široké spektrum biologické účinnosti. Tyto účinky působí buď přímo nebo prostřednictvím uvolňování jiných účinných mediátorů, jako thromboxanu  $A_2$  nebo leukotrienů. In vitro PAF stimuluje pohyb a shlukování neutrofilů a uvolňování neutrofilů a uvolňování tkáň poškozujících enzymů a kyslíkatých radikálů z nich. Tyto aktivity přispívají k účinkům PAF in vivo a jsou v souladu s tím, že PAF hraje významnou roli při zánětlivých a alergických procesech. Tak bylo zjištěno, že intradermální PAF způsobuje zánětlivou odpověď spojenou s bolestivostí, akumulací zánětlivých buněk a zvýšenou vaskulární permeabilitou, srovnatelnou s alergickou reakcí, k níž dochází při vystavení kůže působení alergenu. Obdobně je možno intratracheální aplikací PAF napodobit jak akutní bronchokonstrikci tak chronické zánětlivé reakce vyvolané alergeny při astmatu. V souladu s tím tedy látky, které antagonisují účinky PAF a tím rovněž uvolnění mediátoru působením PAF, mají klinické použití při léčbě řady alergických onemocnění, zánětlivých a hypersekretorických stavů, jako jsou asthma, arthritida, rhinitida, bronchitida a kopřivka.

Kromě případů uvedených výše se PAF podílí na řadě dalších chorobných stavů. Tak je možno infusí PAF napodobit oběhový šok, který je charakterizován systemickou hypotenzí, pulmonální hypertenzí a zvýšenou propustností plicních cév. Tato skutečnost spolu s průkazem toho, že se při infuzi endotoxinů zvyšuje hladina PAF v oběhu svědčí o tom, že PAF je u některých forem šoku hlavním mediátorem. Intravenózní infuze PAF krysám v dávkách 20 až 200 pmol/kg.min má za následek rozsáhlé hemorrhagické eroze žaludeční sliznice, takže PAF je nejučinnější dosud popsanou látkou vyvolávající žaludeční vředy, jejíž endogenní uvolňování může podmínit nebo přispívat k vzniku některých forem vředového onemocnění žaludku. Psoriasis je zánětlivou a proliferativní chorobou, při níž jsou charakteristické kožní leze. PAF přispívá k vzniku zánětu a byl izolován z poškozených oblastí pacientů trpících psoriasou což svědčí o tom, že PAF hraje určitou roli při onemocnění psoriasou. Mimoto ještě je PAF patrně potenciální patofysiologickou příčinou vzniku srdečních a cévních chorob. Tak poslední studie pacientů trpících anginou pectoris dokládají, že se PAF uvolňuje při řízení srdeční frekvence v předsíních. Intrakoronární injekce PAF vyvolává u vepřů dlouhodobé snížení průtoku krve cévami a u morčecích srdcí způsobuje regionální zkrat a ischemii. Kromě toho bylo zjištěno, že PAF u preparátu arteria mesenterica iniciuje vznik thrombů, a to jak při podávání exogenním tak při endogenním uvolňování. V nejposlednější době bylo prokázáno, že PAF hraje určitou roli i při ischemii mozku vyvolané na zvířecích modelech mozkové mrtvice.

Vzhledem k tomu, že sloučeniny podle vynálezu jsou schopny antagonisovat účinky PAF, lze je používat k léčbě shora popsaných chorobných stavů.

Naše související zveřejněné evropské patentové přihlášky č. 258033 a 266989 popisují 4-aryl-5-karbamoyl-1,4-dihydropyridiny jako antagonisty PAF.

Vynález popisuje sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

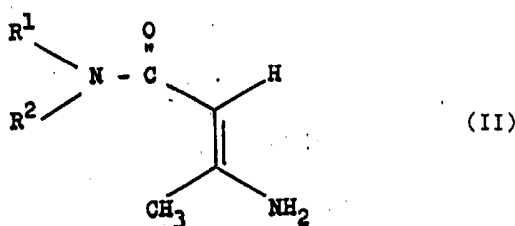
- R znamená 2-chlorfenylovou skupinu, 2-trifluormethoxyfenylovou skupinu, 2,4-difluorfenylovou skupinu, 4-kyanfenylovou skupinu nebo 1,3-benzodioxol-4-ylovou skupinu,
- R<sup>1</sup> představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, pyridylovou skupinu, jako skupinu pyrid-2-ylovou, thiazolylovou skupinu, jako skupinu thiazol-2-ylovou, 1-(fenyl)ethyllovou skupinu, 4- nebo 6-methylpyrid-2-ylovou skupinu, 4- nebo 5-methylthiazol-2-ylovou skupinu, 5-methyloxadiazol-3-ylovou skupinu, 5-methylisoxazol-3-ylovou skupinu, benzothiazol-2-ylovou skupinu, 5-ethoxybenzothiazol-2-ylovou skupinu nebo 1-methylimidazol-2-ylovou skupinu,
- R<sup>2</sup> znamená atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku,
- X znamená 2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-ylovou skupinu, imidazol-1-ylovou skupinu, benzimidazol-1-ylovou skupinu, 2-methylbenzimidazol-1-ylovou skupinu, 3,5-dimethyl-1,2,4-triazol-4-ylovou skupinu, 2-trifluormethylimidazo[4,5-c]pyrid-1-ylovou skupinu, 2-butylimidazo[4,5-c]pyrid-1-ylovou skupinu, 2-methylimidazo[4,5-b]pyrid-3-ylovou skupinu, 2-methylimidazo[1,2-a]pyrid-3-ylovou skupinu, 2-ethylimidazo[4,5-c]pyrid-1-ylovou skupinu, 7-methoxy-2-methylimidazo[4,5-d]pyrimid-3-ylovou skupinu, 2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-3-ylovou skupinu, 2,4,6-trimethylimidazo[4,5-c]pyrid-1-ylovou skupinu, 2,4-dimethylimidazol-1-ylovou skupinu, 2-methylimidazol-1-ylovou skupinu, 2,4,5-trimethylimidazol-1-ylovou skupinu, 4-methylimidazol-1-ylovou skupinu, 2-methylpyrid-3-ylovou skupinu, 2,6-dimethylpyrid-3-ylovou skupinu, 3,5-dimethyl-1,2,4-triazol-1-ylovou skupinu, 4-methyloxazol-5-ylovou skupinu, 2,4-dimethylthiazol-5-ylovou skupinu, 6-methylimidazo[1,2-b]thiazol-5-ylovou skupinu nebo 4-methylthiazol-5-ylovou skupinu,
- Y představuje 1,4-fenylenový zbytek nebo pyridin-2,5-diylový zbytek a
- Z představuje alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo arylalkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, kde aryllovou částí je fenyllová skupina popřípadě nesoucí jeden substituent vybraný ze skupiny zahrnující atomy halogenů, trifluormethyllovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfamoylovou skupinu a kyanoskupinu,
- a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

Shora uvedeným výrazem "halogen" se míní fluor, chlor, brom, nebo jod. Alkylové a alkoxylové skupiny se třemi nebo více atomy uhlíku mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec.

S výhodou znamená  $R^2$  atom vodíku a  $R^1$  atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, pyridylový zbytek (nejvýhodněji zbytek 2-pyridylový), thiazolylový zbytek (nejvýhodněji zbytek 2-thiazolylový) nebo 1-fenylethylový zbytek.

V souladu s výhodným provedením znamená Z éthoxyskupinu, methoxyskupinu nebo benzyl-oxyskupinu substituovanou na kruhu halogenem.

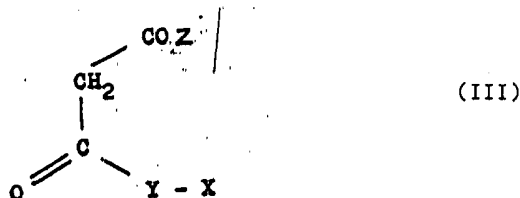
Vlastním předmětem vynálezu je způsob výroby sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



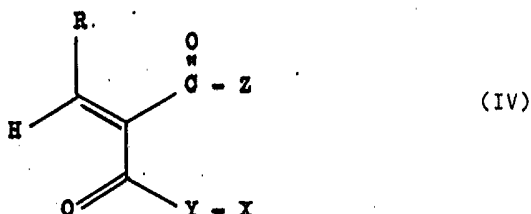
nechá reagovat s aldehydem obecného vzorce



a se sloučeninou obecného vzorce III

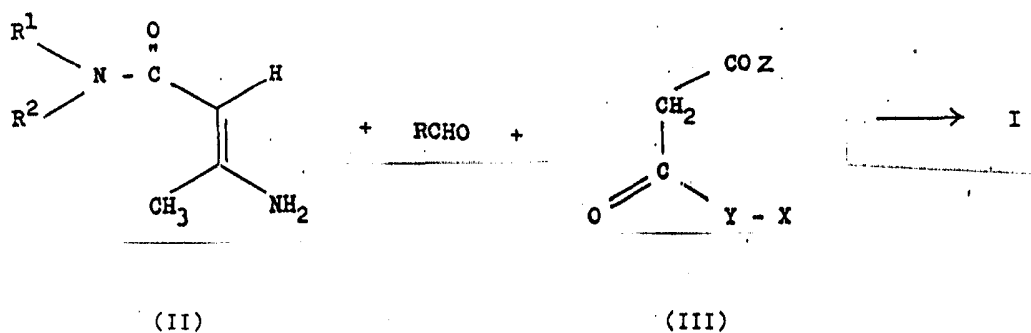


nebo s produktem jejich vzájemné reakce, odpovídajícím obecnému vzorci IV



v kterýchžto obecných vzorcích mají jednotlivé obecné symboly shora uvedený význam, a výsledný produkt se popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

Reakce sloučenin obecných vzorců II, III a RCHO představuje běžnou Hantzchovu syntézu probíhající podle následujícího reakčního schématu:

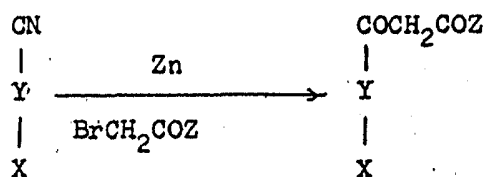


Podle typického provedení tohoto postupu se aminokrotonamid (II), ketoester (III) a aldehyd zahřívají ve vhodném organickém rozpouštědle, například v alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako v ethanolu, na teplotu 60 až 130 °C, s výhodou k varu pod zpětným chladičem, až do prakticky úplného ukončení reakce, což obvykle trvá 24 hodiny nebo méně. K neutralizaci roztoku je popřípadě možno přidat malé množství nižší alkanové kyseliny, jako kyseliny octové. Výsledný produkt obecného vzorce I je možno izolovat a vyčistit běžným způsobem, například roztřepáním, překrytlováním nebo chromatografií.

Podle alternativního postupu se ketoester obecného vzorce III a aldehyd podrobí vzájemné reakci, jež se obvykle provádí mícháním mírného nadbytku ketoesteru s aldehydem v organickém rozpouštědle, například v isopropylalkoholu obsahujícím piperidin jako katalyzátor. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 48 hodin. Při reakci vzniká meziprodukt obecného vzorce IV, který je popřípadě možno izolovat, například odpařením reakční směsi na olejovitý zbytek, triturací tohoto olejovitého materiálu s vodou a vyčištěním produktu filtrací a překrytlováním z ethylacetátu. Sloučeninu obecného vzorce IV pak lze podrobit reakci s aminokrotonamidem obecného vzorce II, která se provádí například zahřevem těchto sloučenin v alkoholickém rozpouštědle na teplotu 60 až 130 °C, s výhodou k varu pod zpětným chladičem. Takto získaný produkt obecného vzorce I je možno izolovat běžným způsobem.

Ketoestery shora uvedeného obecného vzorce III jsou buď známé nebo je lze připravit následujícími metodami.

(I) Ketoestery obecného vzorce III je možno připravit Blaiseho reakcí podle modifikace, kterou popsali S. M. Hannick a Y. Kishi v J. Org. Chem., 1983, 48, 3833, probíhající podle následujícího reakčního schématu:



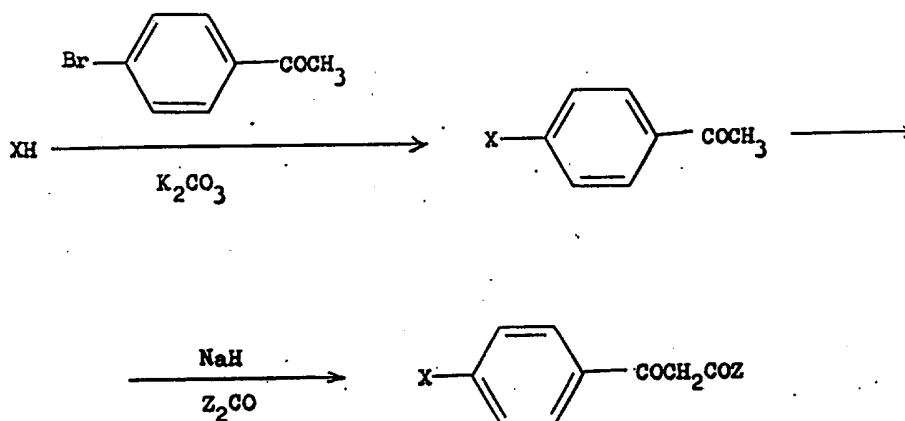
(III)

K suspenzi zinkového prachu a příslušného bromacetátu v inertním rozpouštědle, jako v tetrahydrofuranu, se pod dusíkem přidá kyanosloučenina. Za varu pod zpětným chladičem se přidá další bromacetát a po ochlazení reakční směsi se přidá vodný roztok uhličitanu draselného. Výsledná směs se zfiltruje a filtrát se hydrolyzuje několikahodinovým varem pod zpětným chladičem se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou nebo mícháním s 20 % vodnou trifluoroctovou kyselinou ve vhodném rozpouštědle, jako v dichlormethanu.

Reakční směs se zneutralizuje a výsledný ketoester obecného vzorce III se izoluje a čistí běžnými postupy, například roztěpáním, překrystalováním nebo chromatografií.

Používané kyanosloučeniny jsou buď známé nebo je lze připravit známými metodami popsanými v literatuře, například ve shora citované práci.

(II) Alternativní způsob přípravy určitých ketoesterů obecného vzorce III spočívá v Goldbergově a Claisenově esterové kondenzaci probíhající podle následujícího reakčního schématu:



(III)

Výchozí p-bromacetofenon je možno nahradit odpovídajícím fluor-, chlor- nebo jodderivátem a první reakční stupeň shora uvedeného sledu reakcí je možno provádět v přítomnosti mědi a bromidu měďného jako katalyzátoru.

V souladu s typickým provedením se směs sloučeniny obecného vzorce XH, p-bromacetofenonu, měďné bronzi, bromidu měďného a bezvodého uhličitanu draselného v rozpouštědle, jako v suchém N-methylpyrrolidinonu, až 8 hodin zahřívá v atmosféře inertního plynu. Rozpouštědlo se pak odpaří a intermediární keton se izoluje a vyčistí běžným způsobem.

Ketonický meziprodukt se pod dusíkem přidá k suspenzi natriumhydridu v suchém rozpouštědle, jako v tetrahydrofuranu, pak se přidá příslušný dialkylní karbonát a reakční směs se zhruba 18 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Alternativně je možno dialkylní karbonát používat i jako rozpouštědlo. Vzniklý ketoester obecného vzorce III se izoluje a vyčistí obvyklým způsobem.

Aminokrotonamidy obecného vzorce II jsou buď známé nebo je lze připravit obvyklým způsobem, například z ketoamidu reakcí s amoniakem.

Podobně i aldehydy obecného vzorce RCHO jsou buď známé nebo je lze připravit známými metodami popsanými v literatuře.

Účinnost sloučenin podle vynálezu se projevuje jejich schopností inhibovat in vitro aktivitu PAF na shlukování krevních destiček. Test tohoto účinku se provádí následujícím způsobem.

Od králíka neob člověka se odeberou krevní vzorky, které se smísí s 0,1 objemu pufru na bázi dvojsodné soli ethylendiamintetraoctové kyseliny a pak se 15 minut odstředí k získání plasmatu obohaceného destičkami. Toto plasma se dále odstředí, čímž se získá sraženina destiček, která se promyje roztokem pufru (4mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 6 mM  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 100 mM NaCl, 0,1 % glukosy a 0,1 % albuminu hovězího séra, pH 7,25) a potom se suspenduje v roztoku pufru v koncentraci  $2 \times 10^8$  destiček/ml. Vzorek této suspenze (0,5 ml) se 2 minuty preinkubuje při teplotě 37 °C za míchání v Patonově agregometru, a to buď se samotným nosným prostředím nebo s nosným prostředím obsahujícím testovanou sloučeninu. Přidá se PAF v koncentraci mající za následek maximální agregaci v nepřítomnosti testované sloučeniny ( $10^{-8}\text{M}$  až  $10^{-9}\text{M}$ ) a sledováním stoupající optické transmise roztoku se měří agregace destiček. Pokus se opakuje v přítomnosti testované sloučeniny v různých koncentracích a koncentrace této látky potřebná k snížení odpovědi na 50 % maximální hodnoty se označuje jako hodnota  $\text{IC}_{50}$ .

Účinnost sloučenin obecného vzorce I lze rovněž prokázat in vivo jejich schopností ochránit myš před smrtícím účinkem injekce PAF. Myši se do ocasní žíly injikuje 0,2 ml směsi PAF (50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) a DL-propranololu (5 mg/kg) v 0,9 % (hmotnost/objem) roztoku chloridu sodného. Testovaná sloučenina se buď aplikuje injekčně do ocasní žíly bezprostředně před injekcí kombinace PAF a propranololu, nebo se podává orálně 2 hodiny před touto injekcí pomocí žaludeční sondy. Účinné látky se testují v několika dávkách na skupinách vždy 5 myší a dávka, která snižuje mortalitu na 50 %, se zaznamenává jako hodnota  $\text{PD}_{50}$ .

Sloučeniny podle vynálezu se rovněž testují co do schopnosti zmírňovat nebo potlačovat bronchokonstrikci vyvolanou PAF u anestezovaných morčat. Při tomto testu se vypočítává odpor dýchacích cest a dynamický výkon plic ze záznamů průchodu vzduchu a transpleurálního tlaku a z výpočtu zbytkového objemu. Zjistí se bronchokonstrikce vyvolaná aplikací PAF v dávce 100 ng/kg. Za 1 hodinu po podání počáteční dávky PAF se aplikuje testovaná sloučenina a test se opakuje. Schopnost testované látky snižovat bronchokonstrikční účinek PAF se vypočítává a zaznamenává jako poměr.

Pro terapeutické použití se sloučeniny obecného vzorce I obecně aplikují ve směsi s farmaceutickým nosičem vybraným s přihlédnutím k zamýšlenému způsobu podání a standardní farmaceutické praxi. Tak například je možno tyto látky podávat orálně ve formě tablet obsahujících jako nosné látky škrob nebo laktosu, nebo ve formě kapslí či ovulí, v nichž jsou obsaženy buď samotné nebo ve směsi s nosnými či pomocnými látkami, nebo ve formě elixírů či suspenzí obsahujících aromatické přísady nebo barviva. Popisované sloučeniny lze rovněž aplikovat parenterálními injekcemi, například intravenózně, intramuskulárně nebo subkutánně. K parenterálnímu podání se účinné látky nejlépe používají ve formě sterilního vodného roztoku, který může obsahovat další přísady, jako například soli či glukosu k isotonické úpravě roztoku s krví.

Pro podávání ke kurativní nebo profylaktické léčbě alergických bronchiálních onemocnění a artritidy v humánní medicíně se sloučeniny podle vynálezu orálně podávají v dávkách pohybujících se obvykle v rozmezí od 2 do 1000 mg denně, počítáno na průměrného dospělého pacienta (70 kg). Tableta nebo kapsle určená pro typického dospělého pacienta obsa-

huje od 1 do 500 mg účinné látky ve vhodném farmaceuticky přijatelném nosiči nebo ředidle. Dávkování pro intravenózní aplikaci se v případě jednotkové dávky obvykle pohybuje v rozmezí od 1 do 10 mg. Pro léčbu alergických chorob a chorob způsobených hyperreaktivitou průdušek může být výhodnou aplikační cestou inhalace za použití inhalátoru nebo aerosolových preparátů. Dávkování při tomto způsobu podávání se pohybuje v rozmezí od 0,1 do 50 mg na jednotlivou dávku. V praxi stanovuje ošetřující lékař konkrétní dávku, která bude pro toho kterého pacienta nejvhodnější, a která se bude měnit v závislosti na věku, hmotnosti a odpovědi pacienta na preparát. Shora uvedené dávkování je uvedeno pouze jako příklad pro průměrné případy, za určitých okolností však může být třeba aplikovat dávky vyšší nebo nižší. I tyto případy ovšem spadají do rozsahu vynálezu.

Vynález tedy rovněž popisuje farmaceutický prostředek obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelnou sůl, spolu s farmaceuticky upotřebitelným ředidlem nebo nosičem.

Dále vynález popisuje použití sloučenin obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky upotřebitelných solí v medicíně, zejména k léčbě alergických a zánětlivých chorob v humánní medicíně.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

#### P ř í k l a d 1

4-(2-chlorfenyl) 1,4-dihydro-3-ethoxykarbonyl-6-methyl-2-[4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)fenyl]-5-[N-(2-pyridyl)karbamoyl]pyridin

Směs 475 mg (1,47 mmol) ethyl-4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)benzoylacetátu, 260 mg (1,47 mmol) N-(2-pyridyl)-3-aminokrotonamidu a 207 mg 2-chlorbenzaldehydu (1,47 mmol) v absolutním ethanolu se pod dusíkem 8 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční roztok se nechá zchladnout a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití gradientové eluce 5 % diethylaminem v ethylacetátu a methanolem. Frakce obsahující produkt se zahustí a pevný materiál se dále čistí triturací se směsí diethylesteru a ethylacetátu. Po odfiltrování a vysušení ve vakuu se získá 280 mg (31 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě pevné látky o teplotě tání 226 až 228 °C.

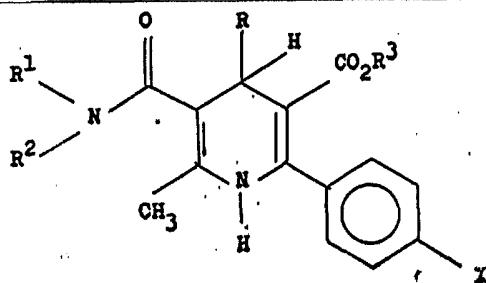
Analýza: pro hemihydrát

vypočteno 66,50 % C, 4,92 % H, 13,68 % N;

nalezeno 66,86 % C, 4,76 % H, 13,72 % N.

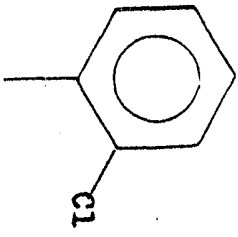
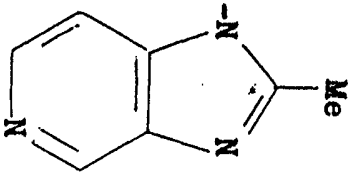
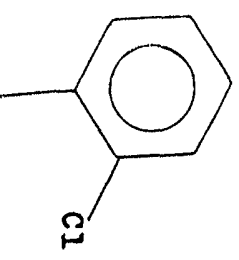
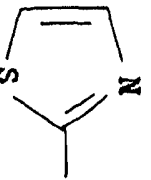
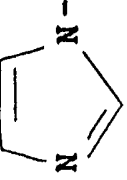
#### P ř í k l a d y 2 a ž 28

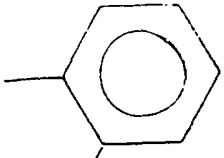
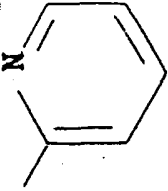
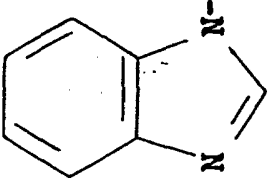
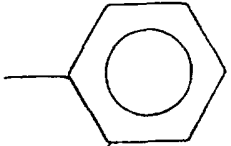
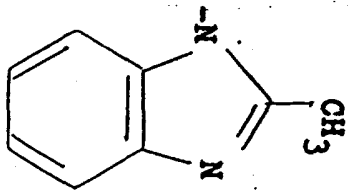
V následující tabulce 1 jsou shrnuty další sloučeniny připravené postupem podle příkladu 1 za použití vždy příslušného aldehydu, esteru 4'-substituované benzoyloctové kyseliny a N-substituovaného krotonamidu. Tyto produkty odpovídají obecnému vzorci Ia





Tabulka 1

príklad č.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	teplota tání (°C)	výtěžek (%)	Analyza (%) nalezeno (vypočteno)
								C H N
2		t-Bu	H	Et		156-159	15	67,82 5,80 11,72 (67,86 5,87 11,99)
3			H	Me		235-238 (rozklad)	16	59,59 4,5 11,83 (59,53 4,65 11,96) <sup>1</sup>

pří- klad č.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	teplota tání (°C)	vytěžek (%)	Analyza (%) nalezeno (vypočteno)	C	H	N
4			H	Et		208-211 (rozklad)	7	68,39 4,67 11,61 (68,16 4,88 11,69) <sup>2)</sup>			
5		t-Bu	H	Et		157-159	25	69,80 5,97 9,50 (70,03 6,05 9,61)			

Pří-  
klad  
x.

R

R<sup>1</sup>

R<sup>2</sup>

R<sup>3</sup>

X

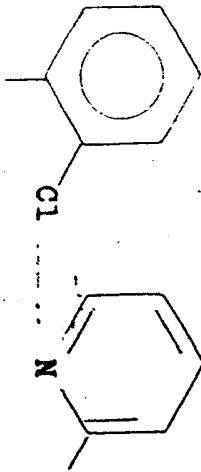
teplota  
tání (°C)

vytěžek  
(%)

Analýza  
nalezeno  
(vypočteno)

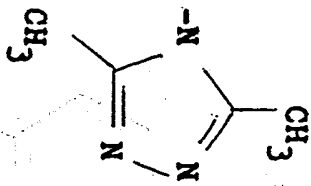
C H N

6



H

Et

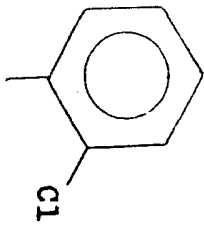


188-189

43

64,29 5,00 14,14  
(64,41 5,23 14,54) 2)

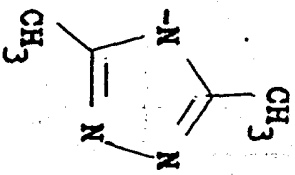
7



t-Bu

H

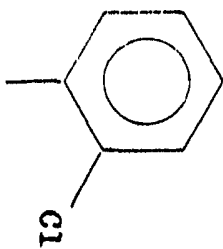
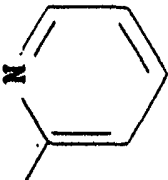
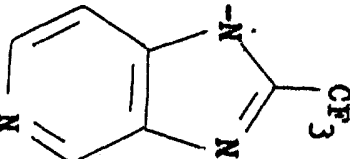
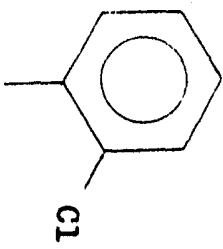
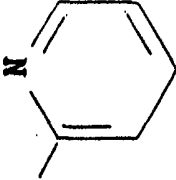
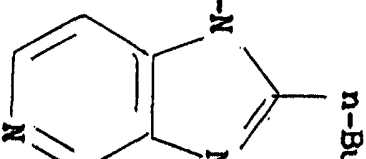
Et



161-162

20

64,84 6,07 12,60  
(64,68 6,33 12,57) 2)

Pří- klad č.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	teplota tání (°C)	výtěžek (%)	Analýza (%) nalezeno (vypočteno)
								C H N
8			H	Et		135-138	7	(viz níže uvedené údaje NMR) 3)
9			H	Et		202-204	18	67,68 5,56 12,31 (67,55 5,71 12,52) 1)

pří-  
klad  
č.

R

R<sup>1</sup>

R<sup>2</sup>

R<sup>3</sup>

X

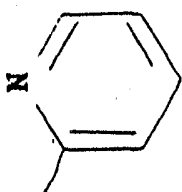
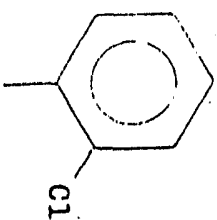
teplota  
tání (°C)

vytěžek  
(%)

Analýza (%)  
nalezeno  
(vypočteno)

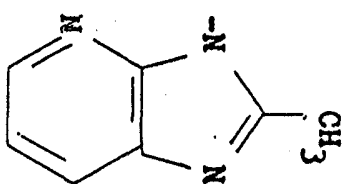
C H N

10



H

Et

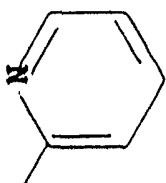
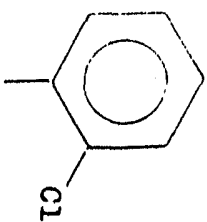


197-199

10

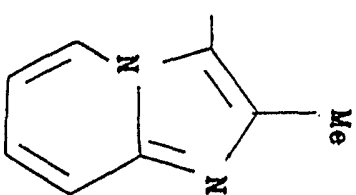
66,50 4,89 13,63  
(66,49 4,92 13,69)<sup>2)</sup>

11



H

Et



190-191

15

68,00 5,00 11,40  
(68,56 5,14 11,34)<sup>4)</sup>

Prí-  
klad  
č.

R

R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>

X

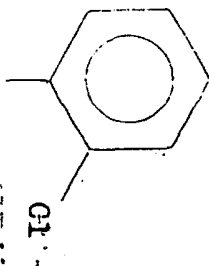
teplota  
tání (°C)

vytěžek  
(%)

Analýza (%)  
nalezeno  
(vypočteno):

C H N

12



2-pyridyl

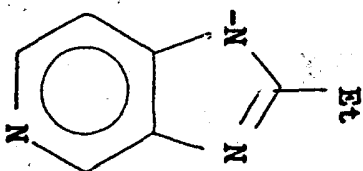
H

Et

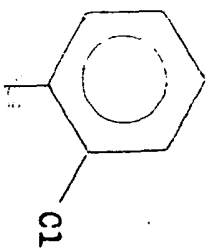
255-257

13

67,20 5,00 13,09  
(66,92 5,13 13,3)<sup>2</sup>



13



2-pyridyl

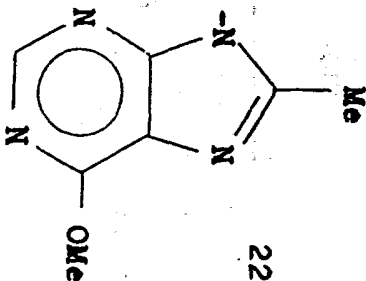
H

Et

220-222

27

63,30 4,74 15,09  
(63,29 4,84 15,20)<sup>2</sup>



pří-  
klad  
č.

R

R<sup>1</sup>

R<sup>2</sup>

R<sup>3</sup>

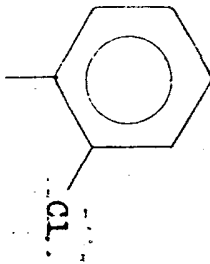
X

teplota  
tání (°C)

výtěžek  
(%)

Analýza (%)  
nalezeno  
(vypočteno)  
C H N

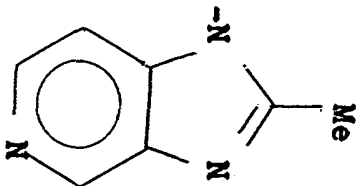
14



H

H

Et

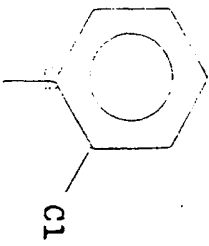


200-202

14

63,64 5,03 12,41  
(63,78 5,16 12,82)

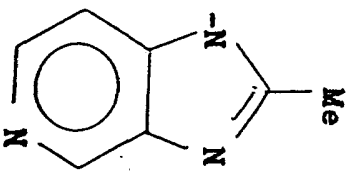
15



2-pyridyl

H

Et



235-238

4

62,63 4,53 12,29  
(62,49 4,65 12,49)

Prí-  
klad  
č.

R

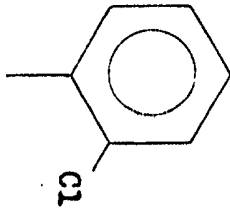
R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>

X

teplota  
tání (°C)výťažek  
(%)Analýza (%)  
nalezeno  
(vypočteno)

C H N

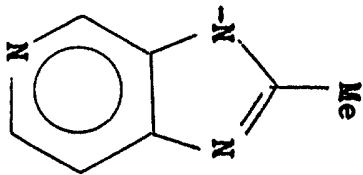
16



2-pyridyl

H

Et

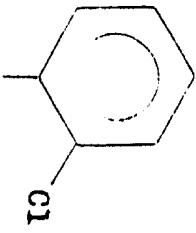


238-240

13

67,24 4,84 13,78  
(67,48 4,83 13,89)

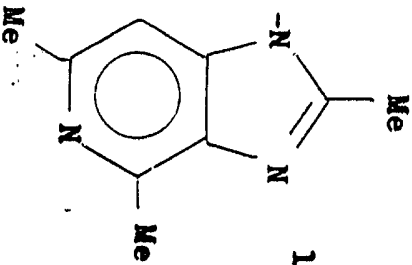
17



2-pyridyl

H

Et



196-198

21

66,58 5,15 12,93  
(66,40 5,42 12,91)<sup>5</sup>



Pří-  
klad  
č.

R

R<sup>1</sup>

R<sup>2</sup>

R<sup>3</sup>

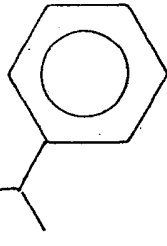
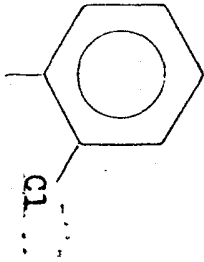
X

teplota  
tání (°C)

výtěžek  
(%)

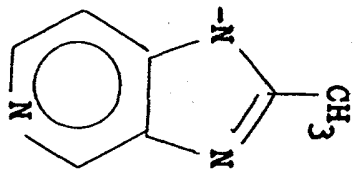
Analyza (%)  
nalezeno  
(vypočteno)  
C H N

18



H

Et

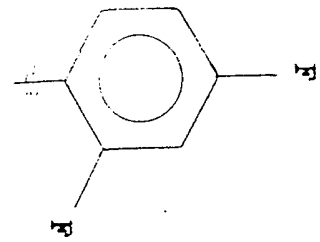


115-122

15

6)

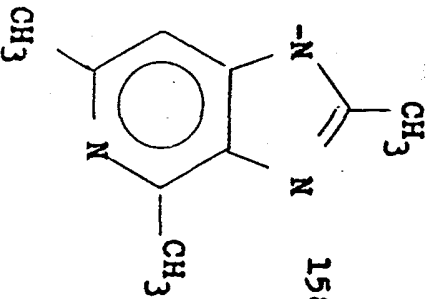
19



H

H

Et

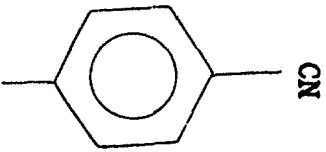
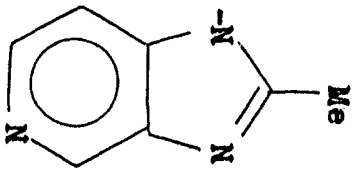
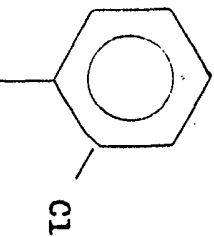
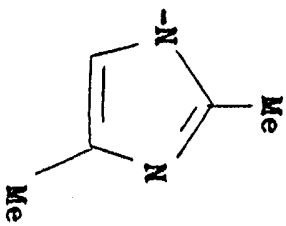


158-160

13

64,25 5,29 12,45  
(64,68 5,43 12,16)

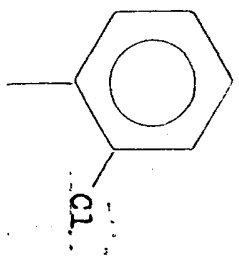
CS 270 592 B2

Pří- klad č.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	teplota tání (°C)	výtěžek (%)	Analýza (%) nalezeno (vypočteno)
								C H N
20		2-pyridyl	H	Et		246-250	5	8)
21		2-pyridyl	H	Et		221-225	14	67,63 5,16 12,20 (67,66 5,32 12,33)

pří- klad č.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	teplota tání (°C)	vytěžek (%)	Analýza (%) nalezeno (vypočteno)
								C H N

CS 270 592 B2

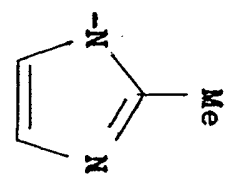
22



2-pyridyl

H

Et

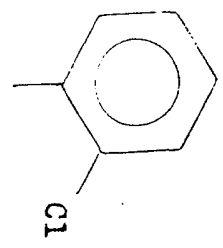


232-236

7

65,92 4,97 12,38  
(66,13 5,19 12,44)

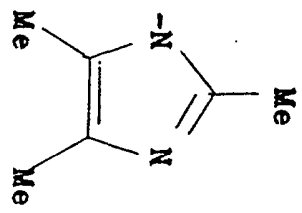
23



2-pyridyl

H

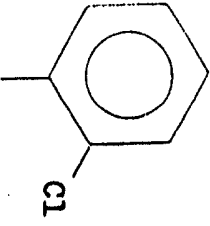
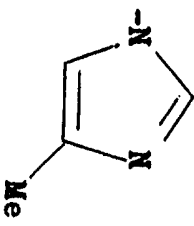
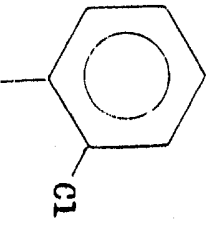
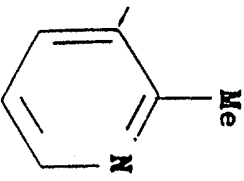
Et



188-193

2

67,86 5,48 11,99  
(68,09 5,54 12,03)

Příd- k č.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	teplota tání (°C)	výtěžek (%)	Analyza (%) nalezeno (vypočteno)
								C H N
24		2-pyridyl	H	Et		229-234	15	66,68 5,24 12,48 (66,81 5,22 12,25) <sup>9</sup>
25		2-pyridyl	H	Et		188-192	9	69,83 5,35 9,96 (70,14 5,17 9,91)

PKI-  
klád  
č.

R

R<sup>1</sup>

R<sup>2</sup>

R<sup>3</sup>

X

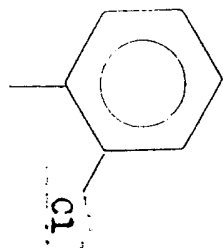
teplota  
tání (°C)

vytěžek  
(%)

Analýza (%)  
nalezeno  
(vypočteno)

C H N

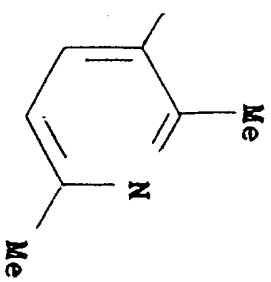
26



2-PYRIDYL

H

Et

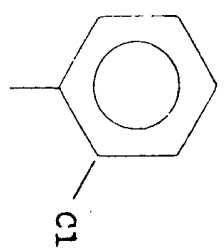


231-234

2

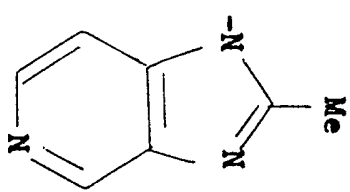
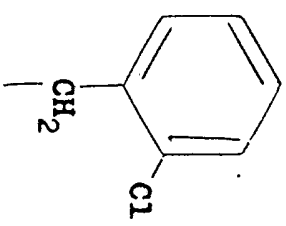
69,48 5,32 9,42  
(69,44 5,48 9,53)<sup>2</sup>

27



2-PYRIDYL

H



181-183

46

65,53 4,30 11,52  
(65,92 4,40 11,83)

CS 270 592 B2

prí-  
klad  
č.

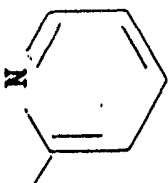
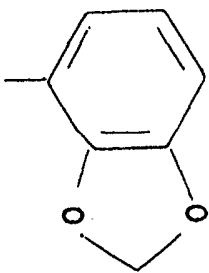
R

R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>

X

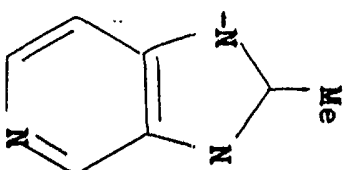
teplota tání (°C)	vytěžek (%)	Analyza (%) nalezeno (vypočteno)
		C    H    N

28



H

Et



195-199

8<sup>10)</sup>

66,05	4,89	12,77
(65,98	5,14	13,09) <sup>11</sup>

Poznámky: Me = metyllová skupina

Et = ethyllová skupina

Bu = butyllová skupina

## Legenda:

- 1) počítáno pro solvát obsahující 1/4 mol isopropyl alkoholu a 1/2 mol vody
- 2) počítáno pro hemihydrát
- 3) <sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform): 1,00 (3H, t, J = 7 Hz), 2,31 (3H, s), 3,93 (2H, m), 5,63 (1H, s), 5,99 (1H, s), 7,02 (1H, dd, J = 6 a 7 Hz), 7,21 (2H, m), 7,28 - 7,37 (3H, m), 7,51 (2H, d, J = 9 Hz), 7,63 (1H, m), 7,66 (2H, d, J = 9 Hz), 8,15 (2H, m), 8,28 (1H, m), 8,55 (1H, d, J = 7 Hz), 9,31 (1H, s)
- 4) počítáno pro hydrát obsahující 3/4 mol vody
- 5) počítáno pro hydrát
- 6) <sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform; pro směs diastereomerů v poměru 1 : 1): 0,96 (3H, t, J = 7 Hz), 0,97 (3H, t, J = 7 Hz), 1,44 (2H, d, J = 7 Hz), 1,45 (2H, d, J = 7 Hz), 2,26 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,61 (6H, s), 3,90 (4H, m), 5,08 (2H, m), 5,45 (1H, s), 5,48 (1H, s), 5,74 (1H, s), 5,76 (1H, s), 6,03 (2H, m), 7,03 - 7,69 (32H, komplex), 8,39 (2H, d, J = 7 Hz), 9,09 (2H, s)
- 7) počítáno pro solvát obsahující 1/2 mol ethylacetátu a 1/2 mol vody
- 8) <sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform): 1,00 (3H, t, J = 7 Hz), 2,47 (3H, s), 2,61 (3H, s), 3,97 (2H, m), 5,23 (1H, s), 6,42 (2H, s), 7,03 (1H, d, J = 6 Hz), 7,10 (1H, d, J = 5 Hz), 7,42 (2H, d, J = 7 Hz), 7,60 (2H, d, J = 7 Hz), 7,66 (4H, m), 7,90 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 7 Hz), 8,24 (1H, d, J = 6 Hz), 8,29 (1H, d, J = 5 Hz), 9,04 (1H, s)
- 9) počítáno pro solvát obsahující 1/4 mol ethylacetátu
- 10) sloučenina se z Hantzschovy reakce izoluje jako kovalentní hydrát a záhřevem k varu pod zpětným chladičem v toluenu v přítomnosti p-toluensulfonové kyseliny se převede na dihydropyridin
- 11) počítáno pro hydrát obsahující 5/4 mol vody.

## P ř í k l a d 29

4-(2-chlorfenyl)-1,4-dihydro-2-[4-(3,5-dimethyl-1,2,4-triazol-1-yl)fenyl]-3-ethoxykarbo-  
nyl-6-methyl-5-[N-(2-pyridyl)karbamoyl]pyridin

(a) Ethyl-2-[4'-(3,5-dimethyl-1,2,4-triazol-1-yl)-benzoyl]-3-(2'-chlorfenyl)propenoát

Směs 618 mg (2,15 mmol) ethyl-4'-(3,5-dimethyl-1,2,4-triazol-1-yl)benzoylacetátu, 302 mg (2,15 mol) 2-chlorbenzaldehydu a 2 kapek piperidinu se v 10 ml isopropanolu 72 hodiny míchá při teplotě místnosti. Těkavé podíly se z reakční směsi odpaří a zbytek se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 600 mg (výtěžek 68 %) sloučeniny uvedené v názvu.

(b) 4-(2-chlorfenyl)-1,4-dihydro-2-[4-(3,5-dimethyl-1,2,4-triazol-1-yl)fenyl]-3-ethoxykarbonyl-6-methyl-5-[N-(2-pyridyl)karbamoyl]pyridin

Směs 566 mg (1,38 mmol) produktu ze stupně (a) a 245 mg (1,38 mmol) N-(2-pyridyl)-3-aminokrotonamidu v 10 ml ethanolu se pod dusíkem 8 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití 2 % diethylaminu v ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 50 mg (6 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 130 °C.

Analýza:

vypočteno 63,42 % C, 5,01 % H, 14,32 % N;  
nalezeno 63,36 % C, 5,43 % H, 13,96 % N.

Tímto způsobem, ale za použití ethyl-4'-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)benzoylacetátu namísto ethyl-4'-(3,5-dimethyl-1,2,4-triazol-1-yl)-benzoylacetátu se získá rovněž sloučenina z příkladu 1. Analytické údaje tohoto produktu jsou shodné s údaji uvedenými v příkladu 1.

#### P ř í k l a d 30

4-(2-chlorfenyl)-1,4-dihydro-3-ethoxykarbonyl-6-methyl-2-[4-(4-methyloxazol-5-yl)fenyl]-5-[N-(2-pyridyl)karbamoyl]pyridin

Směs 260 mg (1,0 mmol) ethyl-4'-(4-methyloxazol-5-yl)benzoylacetátu, 160 mg (1,1 mmol) N-(2-pyridyl)-3-aminokrotonamidu a 160 mg (1,1 mmol) 2-chlorbenzaldehydu se v 10 ml ethanolu obsahujícího 1 kapku kyseliny octové pod dusíkem 16 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční roztok se nechá zchladnout a všechny těkavé podíly se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získaný světle žlutý olejovitý materiál poskytne po tritraci s bezvodým diethyletherem sloučeninu uvedenou v názvu, ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 176 až 179 °C. Výtěžek činí 24 mg (5 %).

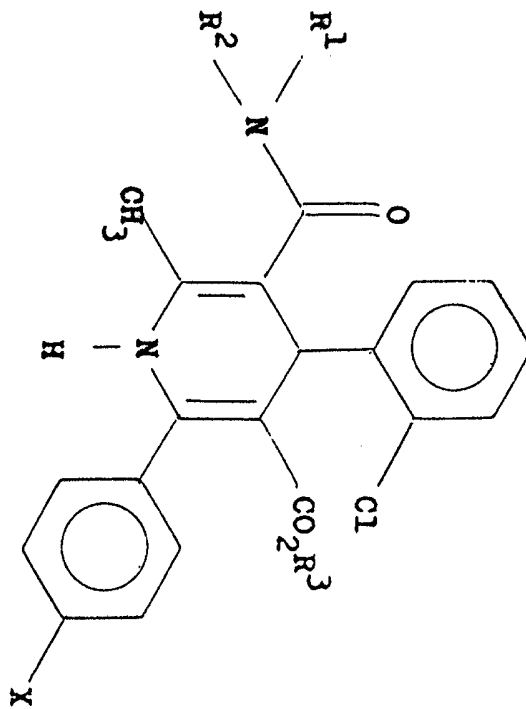
Analýza: pro hemietherát

vypočteno 66,90 % C, 5,42 % H, 9,46 % N;  
nalezeno 66,56 % C, 5,22 % H, 9,29 % N.

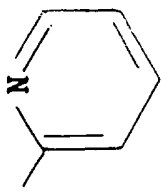
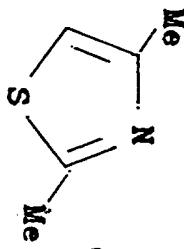
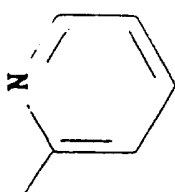
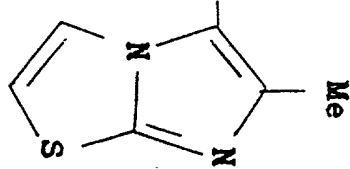
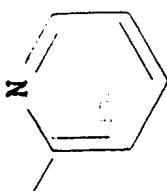
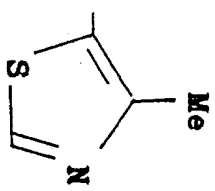
#### P ř í k l a d y 31 a ž 33

V následující tabulce 2 jsou uvedeny další sloučeniny připravené postupem podle příkladu 30 za použití 2-chlorbenzaldehydu a vždy příslušného 4'-substituovaného benzoylacetátu.





T a b u l k a 2

pril- klad č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	teplota tání (°C)	výtěžek (%)	Analýza (%) nalezeno (vypočteno)		
							C	H	N
31		H	Et		215 (rozvléká)	8	64,82 (64,69)	4,83 (5,01)	9,30 (9,43)
							(hemihydrát)		
32		H	Et		164-166	6	64,36 (64,80)	5,21 (5,14)	10,74 (10,82)
							(hemihydrát)		
33		H	Et		193-200	6	65,02 (65,2)	4,83 (4,76)	9,62 (9,81)

## P ř í k l a d 34

4-(2-chlorfenyl)-1,4-dihydro-3-ethoxykarbonyl-6-methyl-2-[2-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)-pyrid-5-yl]-5-[N-(2-pyridyl)karbamoyl]pyridin:

Roztok 324 mg (1,0 mmol) ethyl-2-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)pyrid-5-ylacetátu, 178 mg (1,0 mmol) 3-amino-N-(2-pyridyl)-but-2-enamidu a 140 mg (1,0 mmol) 2-chlorbenzaldehydu ve 4 ml ethanolu se pod dusíkem 5 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Výsledný roztok se ochladí, zahustí se za sníženého tlaku a zbytek se vyčistí nejprve velmi rychlou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a methanolu (6 : 1) jako elučního činidla a pak ultrazvukovým mícháním suspenze vymytého produktu ve směsi etheru a ethylacetátu (3 : 1) trvajícím 45 minut. Špinavě bílý pevný produkt se odfiltruje a vysuší se ve vakuu. Získá se 140 mg (23 %) sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 242 až 243 °C.

Analýza: pro  $C_{33}H_{28}ClN_7O_3 \cdot 3/4H_2O$

vypočteno 63,96 % C, 4,79 % H, 15,82 % N;

nalezeno 64,11 % C, 4,56 % H, 15,52 % N.

Přípravu meziproductů používaných k výrobě sloučenin obecného vzorce I popisují následující přípravy.

## P ř í p r a v a 1

Ethyl-4'-(2-methylbenzimidazol-1-yl)benzoylacetát

Suspenze 994 mg (15,2 mmol) aktivovaného zinkového prachu v 10 ml suchého tetrahydrofuranu se pod dusíkem 10 minut míchá ultrazvukem, načež se k ní přidají 3 kapky bromoctanu ethylnatého. Směs se 10 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se k ní v jediné dávce přidá 708 mg (3,04 mmol) 1-(4-kyanfenyl)-2-methylbenzimidazolu, načež se k ní za varu pod zpětným chladičem během 1 hodiny přikape roztok 1,35 ml (12,1 mmol) bromoctanu ethylnatého ve 4 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Po dalších 10 minutách se směs ochladí na teplotu místnosti, zředí se 19,5 ml tetrahydrofuranu, přidají se k ní 4 ml 50 % vodného uhličitanu draselného a výsledná směs se 30 minut intenzívně míchá. Organický roztok se zfiltruje přes pomocný filtrační prostředek a filtrační koláč se promyje 90 ml tetrahydrofuranu. Organické roztoky se spojí, přidá se k nim 10 ml zředěné kyseliny chlorovodíkové a vzniklá dvoufázová směs se 14 hodin míchá při teplotě místnosti. Výsledná směs se neutralizuje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek se rozťepe mezi roztok chloridu sodného a dichlormethan, organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se na žlutý olejovitý zbytek. Tento surový produkt poskytne po vyčištění velmi rychlou chromatografií za použití směsi stejných dílů diethyletheru a ethylacetátu jako elučního činidla 526 mg sloučeniny uvedené v názvu, ve formě světle žluté pevné látky.

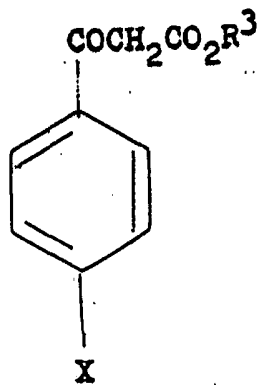
$^1H$ -NMR (deuteriochloroform): 1,33 (3H, t, J = 7 Hz), 2,59 (3H, s), 4,1 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7 Hz), 7,15 - 7,35 (3H, m), 7,56 (2H, d, J = 9 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8 Hz), 8,20 (2H, d, J = 9 Hz).

## P ř í p r a v y 2 a ž 20

Podle obecného postupu popsaného v přípravě 1 se z odpovídajících nitrilů vyrobí další ketoestery shrnuté do následující tabulky 3. V tomto případě se však hydrolýza provádí tak, že se dvoufázová směs roztoku surového produktu v dichlormethanu a 20 % vodné

trifluoroctové kyseliny 15 až 20 minut míchá při teplotě místnosti. Vzniklé produkty odpovídají obecnému vzorci III

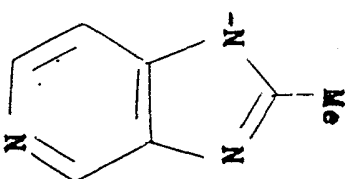
(III)



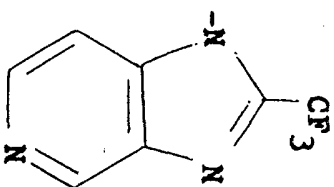
Т а б у л к а 3

пříprava R<sub>3</sub> X  
 2.  $\delta$ . <sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform)

2 Et Me  
 1,32 (3H, t, J = 6 Hz), 2,61 (3H, s), 4,09 (2H, s),  
 4,28 (2H, q, J = 6 Hz), 7,16 (1H, d, J = 6 Hz), 7,55  
 (2H, d, J = 9 Hz), 8,23 (2H, d, J = 9 Hz), 8,46 (1H,  
 d, J = 6 Hz, 9,09 (1H, s)



3 Et CF<sub>3</sub>  
 1,29 (3H, t, J = 7 Hz), 4,11 (2H, s), 4,26 (2H, q,  
 J = 7 Hz), 7,21 (1H, d, J = 6 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8 Hz)  
 8,22 (2H, d, J = 8 Hz), 8,59 (1H, d, J = 5 Hz), 9,34  
 (1H, s)



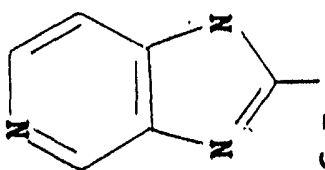
пříprava  
z.

R<sub>3</sub>

X

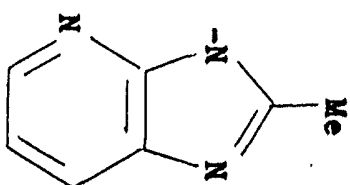
<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform)

4 Et (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>



0,90 (3H, t, J = 6 Hz), 1,32 (3H, t, J = 6 Hz),  
1,29 - 1,40 (2H, m), 1,81 (2H, m), 2,84 (2H, t, J = 7 Hz)  
4,09 (2H, s), 4,28 (2H, q, J = 6 Hz), 7,09 (1H, d,  
J = 4 Hz), 7,53 (2H, d, J = 7 Hz), 8,22 (2H, d, J = 7 Hz)  
8,41 (1H, d, J = 4 Hz), 9,11 (1H, s)

5 Et Me



1,34 (3H, t, J = 6 Hz), 2,64 (3H, s), 4,08 (2H, s),  
4,29 (2H, q, J = 6 Hz), 7,31 (1H, m), 7,65 (2H, d,  
J = 9 Hz), 8,06 (1H, d, J = 7 Hz), 8,22 (2H, d,  
J = 9 Hz), 8,35 (1H, d, J = 4 Hz)

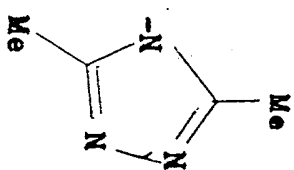
Príprava  
x.

R<sup>3</sup>

X

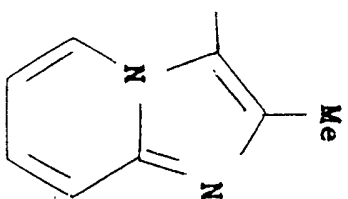
<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform)

6 Et



1,31 (3H, t, J = 6 Hz), 2,31 (6H, s), 4,08 (2H, s),  
4,29 (2H, q, J = 6 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 8,17  
(2H, d, J = 8 Hz)

7 Et



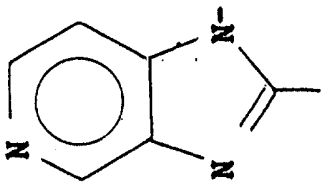
1,34 (3H, t, J = 7 Hz), 2,56 (3H, s), 4,08 (2H, s),  
4,30 (2H, q, J = 7 Hz), 6,82 (1H, t, J = 6 Hz), 7,25  
(1H, t, J = 6 Hz), 7,65 (1H, d, J = 6 Hz), 7,66 (2H, d,  
J = 8 Hz), 8,14 (2H, d, J = 8 Hz), 8,22 (1H, d,  
J = 6 Hz)

pK<sub>a</sub>pravaR<sup>3</sup>

X

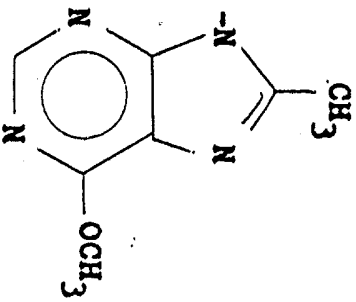
<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform)

8 Et Et



1,16 (3H, t, J = 7 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7 Hz),  
 2,74 (2H, q, J = 7 Hz), 3,98 (2H, s), 4,13 (2H, q,  
 J = 7 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7 Hz), 7,45 (2H, d,  
 J = 8 Hz), 8,11 (2H, d, J = 8 Hz), 8,23 (1H, d,  
 J = 7 Hz), 8,94 (1H, s)

9 Et Et



1,33 (3H, t, J = 7 Hz), 2,62 (3H, s), 4,08 (2H, s),  
 4,25 (3H, s), 4,28 (2H, q, J = 7 Hz), 7,61 (2H, d,  
 J = 8 Hz), 8,22 (2H, d, J = 8 Hz), 8,53 (1H, s)



пříprava  
x.

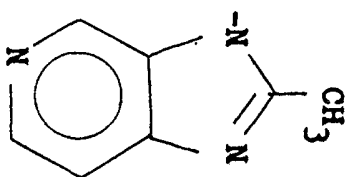
R<sup>3</sup>

x

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform)

10

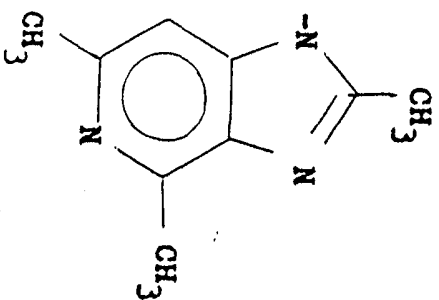
Et



1,30 (3H, t, J = 7 Hz), 2,62 (3H, s), 4,11 (2H, s),  
4,29 (2H, q, J = 7 Hz), 7,71 (1H, d, J = 6 Hz), 7,99  
(2H, d, J = 8 Hz), 8,25 (2H, d, J = 8 Hz), 8,52 (1H, d,  
J = 6 Hz), 8,60 (1H, s)

11

Et



1,36 (3H, t, J = 6 Hz), 2,59 (3H, s), 2,62 (3H, s),  
2,90 (3H, s), 4,09 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 6 Hz),  
7,55 (2H, d, J = 9 Hz), 7,97 (2H, d, J = 9 Hz),  
8,21 (1H, s)

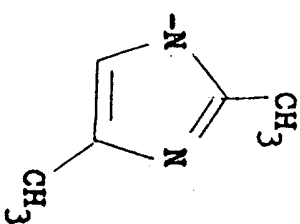
Príprava  
Z.

R<sup>3</sup>

X

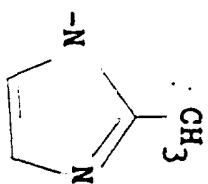
<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform)

12 Et



1,30 (3H, t, J = 6 Hz), 2,27 a 2,41 (všady 3H; s),  
4,05 (2H, s), 4,25 (2H, q, J = 6 Hz), 6,80 (1H, s),  
7,44 a 8,10 (všady 2H, d, J = 9 Hz)

13 Et



1,30 (3H, t, J = 6 Hz), 2,43 (3H, s), 4,06 (2H, s),  
4,25 (2H, q, J = 6 Hz), 7,08 (2H, d, J = 2 Hz),  
7,47 a 8,11 (všady 2H, d, J = 9 Hz)

Příprava  
č.

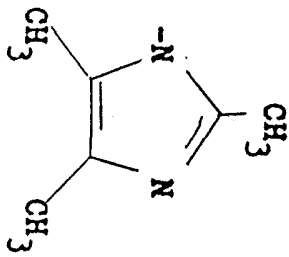
R<sup>3</sup>

X

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform)

14

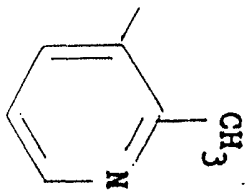
Et



1,30 (3H, t, J = 6 Hz), 1,97, 2,20 a 2,25 (vzdůy 3H, s),  
4,05 (2H, s), 4,25 (2H, q, J = 6 Hz), 7,34 a 8,13  
(vzdůy 2H, d, J = 9 Hz)

15

Et



1,30 (3H, t, J = 6 Hz), 2,54 (3H, s), 4,06 (2H, s),  
4,25 (2H, q, J = 6 Hz), 7,25 (1H, m), 7,45 (3H, m),  
8,08 (2H, d, J = 9 Hz), 8,67 (1H, m)

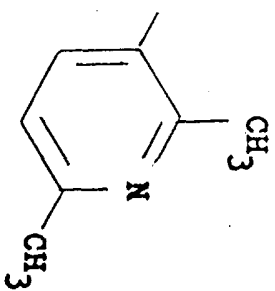
průprava  
x.

R<sup>3</sup>

X

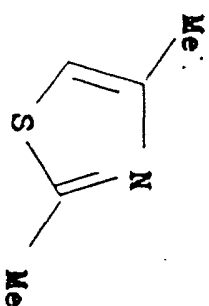
<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform)

16 Et



1,30 (3H, t, J = 6 Hz), 2,52 a 2,62 (všdy 3H, s),  
4,05 (2H, s), 4,25 (2H, q, J = 6 Hz), 7,11 (1H, d,  
6 Hz), 7,45 (3H, m), 8,08 (2H, d, J = 9 Hz)

17 Et



1,32 (3H, m), 2,52 a 2,74 (všdy 3H, s), 4,02 (2H, s),  
4,27 (2H, m), 7,53 a 8,01 (všdy 2H, J = 8 Hz)

příprava  
č.

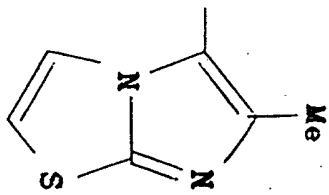
R<sup>3</sup>

X

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform)

18

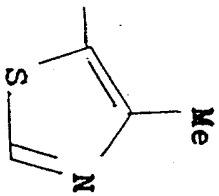
Et



1,32 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,52 (3H, s), 4,03 (2H, s),  
4,28 (2H, q, J = 7,5 Hz), 6,91 a 7,33 (vždy 1H, d,  
J = 4 Hz), 7,58 a 8,09 (vždy 2H, d, J = 9,5 Hz)

19

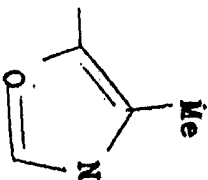
Et



1,32 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,63 (3H, s), 4,03 (2H, s),  
4,27 (2H, q, J = 7,5 Hz), 7,61 a 8,04 (vždy 2H, d,  
J = 8 Hz), 8,77 (1H, s)

č.	příprava	R <sub>3</sub>	X	<sup>1</sup> H-NMR (deuteriochloroform)
----	----------	----------------	---	---

20 Et



produkt taje při 80 až 82 °C;  
další charakterizace nebyla prováděna

Poznámka:  
ketoestery jsou v deuteriochloroformu z 5 až 30 % v enolformě a spektroskopické údaje jsou uváděny pro ketoformu.

## P ř í p r a v a 21

Ethyl-4-(4-methylimidazol-1-yl)benzoylacetát

a) 4'-(4-methylimidazol-1-yl)acetofenon

Směs 13,8 g (100 mmol) 4'-fluoracetofenonu, 8,2 g (100 mmol) 4-methylimidazolu a 20,7 g (150 mmol) uhličitanu draselného se ve 190 ml suchého dimethylformamidu 23 hodiny zahřívá na 150 °C. Většina rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a odparek se roztřepe mezi ethylacetát a vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva se třikrát promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se na lepivý pevný zbytek, který se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití 5 % diethylaminu v ethylacetátu jako elučního činidla. Po překrytlování ze směsi ethylacetátu a hexanu se získají 4 g (20 %) sloučeniny uvedené v názvu, tající při 100 °C.

b) Ethyl-4-methylimidazol-1-yl)benzoylacetát

K suspenzi natriumhydridu (0,44 g 60 % disperze v minerálním oleji, promyté suchým hexanem) ve 12 ml diethyl-karbonátu se za varu pod zpětným chladičem pomalu přidají 2 g (10 mmol) produktu připraveného v odstavci (a). Po jednogodinovém zahřívání k varu pod zpětným chladičem se přidá dalších 500 mg natriumhydridu a ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje 2 hodiny. Nadbytek natriumhydridu se rozloží přidáním ethanolu a výsledná směs se odpaří k suchu. Zbytek se rozpustí v minimálním objemu 2M kyseliny chlorovodíkové a roztřepe se mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organický extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se na pryskyřičnatý zbytek, který po velmi rychlé chromatografii za použití ethylacetátu jako elučního činidla poskytně 400 mg (15 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform): 1,30 (3H, t, J = 6 Hz), 2,33 (3H, s), 4,05 (2H, s),  
4,25 (2H, q, J = 6 Hz), 7,11 (1H, s), 7,52 (2H, d, J = 9 Hz),  
7,90 (1H, s), 8,11 (2H, d, J = 9 Hz).

## P ř í p r a v a 22

Ethyl-4-(3,5-dimethyl-1,2,4-triazol-1-yl)benzoylacetát

Postup popsany v přípravě 21 se opakuje s tím, že se namísto 4-methylimidazolu použije odpovídající množství 3,5-dimethyl-1,2,4-triazolu. Ve stupni (a) se získá 4'-(3,5-dimethyl-1,2,4-triazol-1-yl)acetofenon ve výtěžku 42 %. Ve stupni (b) se ve výtěžku 63 % získá ethyl-4(3,5-dimethyl-1,2,4-triazol-1-yl)benzoylacetát.

<sup>1</sup>H-NMR ketoesteru uvedeného v názvu (deuteriochloroform):  
1,30 (1H, t), 2,47 a 2,60 (vždy 3H, s), 4,04 (2H, s),  
4,25 (2H, q), 7,66 a 8,11 (vždy 2H, d, J = 9 Hz).

## P ř í p r a v a 23

Ethyl-4'-(1-benzimidazolyl)benzoylacetát

(a) 4'-(1-benzimidazolyl)acetofenon

Směs 3,98 g (20 mmol) p-bromacetofenonu, 4,72 g (40 mmol) benzimidazolu, 1,27 g (20 mmol) měděné bronzi, 5,52 g (40 mmol) bezvodého uhličitanu draselného a 290 mg (2 mmol) bromidu měďného v 60 ml suchého N-methylpyrrolidinonu se pod dusíkem 8 hodin zahřívá na 160 °C. Většina rozpouštědla se oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se rozmíchá s 500 ml dichlormethanu a 200 ml 2N hydroxidu sodného. Organická vrstva se promyje 300 ml vody a po vysušení síranem hořečnatým se zahustí na tmavě hnědý olejovitý zbytek, který po vyčištění velmi rychlou chromatografií za použití ethylacetátu jako elučního činidla poskytne 3,085 g 4'-(1-benzimidazolyl)acetofenonu ve formě světle žluté pevné látky o teplotě tání 133 až 135 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform): 2,73 (3H, s), 7,46 (2H, m), 7,65 (1H, m), 7,69 (2H, d, J = 8 Hz), 7,94 (1H, m), 8,21 (1H, s), 8,23 (2H, d, J = 8 Hz).

(b) Ethyl-4'-(1-benzimidazolyl)benzoylacetát

Sloučenina uvedená v názvu se připraví příslušnou úpravou postupu popsaného v americkém patentovém spisu č. 4 353 905. 132 mg (4,4 mmol) 80 % disperze natriumhydridu v oleji se promyje suchým pentanem, suspenduje se pod dusíkem v 10 ml suchého tetrahydrofuranu a k suspenzi se přikape roztok 944 mg (4,0 mmol) 4'-(1-benzimidazolyl)acetofenonu ve 20 ml suchého tetrahydrofuranu. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, načej se k ní přidá 1,21 ml (10 mmol) diethyl-karbonátu. Reakční směs se 18 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a zfiltruje. Pevný materiál se suspenduje ve vodě, suspenze se okyslí kyselinou octovou a extrahuje se dichlormethanem. Extrakt se po vysušení síranem hořečnatým zahustí a zbytek se čistí velmi rychlou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a hexanu (4 : 1) jako elučního činidla. Získá se 449 mg ethyl-4'-(1-benzimidazolyl)benzoylacetátu ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 69 až 71 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform): 1,32 (3H, t, J = 6 Hz), 4,08 (2H, s), 4,28 (2H, q, J = 6 Hz), 7,41 (2H, m), 7,63 (1H, m), 7,71 (2H, m), 7,94 (1H, m), 8,22 (3H, m).

Methyl-4'-(imidazol-1-yl)benzoylacetát se připraví postupem popsaným v americkém patentovém spisu č. 4 353 905.

P ř í p r a v a 24

1-(4-kyanfenyl)-2-methylbenzimidazol

(a) N-(4-jodfenyl)-2-nitroanilin

Podle metody, kterou popsali V. P. Chernetskii a A. I. Kuprianov v Zh. Obsch. Khim., 1956, 26, 3465, se směs 14,0 g (100 mmol) 2-fluornitrobenzenu, 10,95 g (50 mmol) p-jodanilinu a 13,9 ml (100 mmol) triethylaminu 42 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, zředí se 300 ml ethylacetátu a postupně se promyje 100 ml vody, 100 ml 2N hydroxidu sodného a 100 ml roztoku chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zahustí se za sníženého tlaku a zbytek se překrytaluje z ethylacetátu. Získá se 10,03 g N-(4-jodfenyl)-2-nitroanilinu ve formě jasně oranžových jehličkovitých krystalů o teplotě tání 171 až 172 °C.

(b) N-(4-jodfenyl)-1,2 diaminobenzen

Podle metody uvedené v Chem. Abs., 1962, 57, 9840a, se roztok 24,74 g 85 % dithioni-



čitanu sodného (121 mmol) ve 120 ml vody přidá k suspenzi (4-jodfenyl)-2-nitroanilinu v 500 ml ethanolu. Směs se 45 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, přidá se k ní 300 ml zředěného vodného roztoku amoniaku a výsledná směs se zahustí za sníženého tlaku. K vzniklé bílé suspenzi se přidá 200 ml zředěného vodného roztoku amoniaku, směs se zfiltruje a zbytek na filtru se promyje 200 ml vody. Pevný produkt poskytne po vysušení ve vakuovém exsikatoru při teplotě místnosti 8,91 g N-(4-jodfenyl)-1-2-diaminobenzenu, který taje při 122 až 123 °C a na světle pomalu tmavne.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform): 3,81 (2H, šs), 5,21 (1H, šs), 6,54 (2H, d, J = 8 Hz), 6,82 (2H, m); 7,09 (2H, m), 7,48 (2H, d, J = 8 Hz).

(c) 1-(4-jodfenyl)-2-methylbenzimidazol

6,757 g (54,9 mmol) ethylacetimidát-hydrochloridu se při teplotě místnosti přidá k suspenzi 6,812 g (22,0 mmol) N-(4-jodfenyl)-1,2-diaminobenzenu ve 30 ml absolutního ethanolu. Po dvou hodinách se přidá 50 ml ledově chladného 2N vodného hydroxidu sodného a produkt se extrahuje dvakrát vždy 100 ml ethylacetátu. Extrakty se promyjí třikrát vždy 100 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Získá se 6,695 g 1-(4-jodfenyl)-2-methylbenzimidazolu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 136 až 137 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform): 2,55 (3H, s), 7,14 (1H, d, J = 8 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8 Hz), 7,25 (1H, t, J = 8 Hz), 7,31 (1H, t, J = 8 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8 Hz).

(d) 1-(4-kyanfenyl)-2-methylbenzimidazol

K směsi 5,184 g (15,5 mmol) 1-(4-jodfenyl)-2-methylbenzimidazolu a 170 mg octanu paladnatého v 15 ml N,N'-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidonu se přidá 8,323 g (93 mmol) kyanidu měďného a výsledný roztok se pod dusíkem 15 hodin zahřívá na 100 °C. Reakční směs se ochladí, vylije se do 150 ml nasyceného vodného roztoku amoniaku a k rozpuštění solí se protřepe. Výsledná směs se extrahuje třikrát vždy 150 ml etheru, spojené extrakty se postupně promyjí třikrát vždy 150 ml vody a 150 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Získá se 941 mg 1-(4-kyanfenyl)-2-methylbenzimidazolu ve formě bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform): 2,58 (3H, s), 7,17 (1H, d, J = 8 Hz), 7,27 (1H, t, J = 8 Hz), 7,34 (1H, t, J = 8 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8 Hz).

P ř í p r a v a 25

4-(4-kyanfenyl)-3,5-dimethyl-1,2,4-triazol

K roztoku 5,43 g (30,9 mmol) p-kyanthioacetanilidu (připraven podle J. Pharm. Soc. Jpn., 1952, 72, 739) v 50 ml tetrahydrofuranu se při teplotě místnosti přikape 1,64 ml (34 mmol) hydrazinhydrátu. Po 30 minutách se výsledný roztok zahustí za sníženého tlaku a k zbytku se přidá 40 ml triethyl-orthoacetátu. Reakční směs se 30 minut zahřívá na 80 °C, pak se ochladí a nadbytek reakčního činidla se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozmíchá se 100 ml ledově chladného zředěného vodného roztoku amoniaku, produkt se odfiltruje a po promytí vodou se vysuší ve vakuu. Získá se 4,85 g triazolu uvedeného v názvu, ve formě špinavě bílé pevné látky tající nad 230 °C.

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform): 2,32 (6H, s), 7,42 (2H, d, J = 8 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8 Hz).

## P ř í p r a v a 26

## 1-(4-kyanfenyl)-2-methylimidazo [4,5-c]pyridin

## (a) N-(4-kyanfenyl)-4-amino-3-nitropyridin

Podle metody popsané v J. C. S. Perkin Trans. I, 1979, 135 se k roztoku 9,26 g (58,4 mmol) 4-chlor-3-nitropyridinu ve 200 ml ethanolu přidá 6,894 g (58,4 mmol) p-kyanilaninu a směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti. Výsledná žlutá suspenze se vylíje do 500 ml ledově chladného zředěného amoniaku, pevný materiál se odfiltruje, rozmíchá se se 150 ml vroucího ethanolu a po ochlazení v ledu se znovu odfiltruje. Získá se 12,15 g N-(4-kyanfenyl)-4-amino-3-nitropyridinu ve formě jasně žlutého prášku tajícího při 210 až 211 °C.

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform): 7,15 (1H, d, J = 6 Hz), 7,45 (2H, d, J = 9 Hz), 7,79 (2H, d, J = 9 Hz), 8,43 (1H, d, J = 6 Hz), 9,36 (1H, s), 9,80 (1H, šs).

## (b) 3-amino-4-(4'-kyanfenyl)aminopyridin

V souladu s modifikací metody popsané v Pharm. Helv. Acta, 1975, 50, 188 se k suspenzi 12,0 g (50 mmol) N-(4-kyanfenyl)-4-amino-3-nitropyridinu ve 35 ml 2N vodné kyseliny chlorovodíkové, 150 ml vody a 75 ml ethanolu přidá 56,4 g (250 mmol) dihydrátu chloridu cínatého a výsledná směs se v dusíkové atmosféře 10 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí v ledu, vylíje se do 400 ml ledově chladného 2N vodného roztoku hydroxidu sodného a výsledná směs se zfiltruje. Krémově zbarvený pevný materiál se promyje 2N vodným roztokem hydroxidu sodného a vodou a vysuší se ve vakuovém exsikatoru. Získá se 9,31 g 3-amino-4-(4'-kyanfenyl)aminopyridinu, který na světle a za přístupu vzduchu postupně mění barvu až do červenohnědé.

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform): 3,52 (2H, šs), 6,04 (1H, šs), 7,03 (2H, d, J = 9 Hz), 7,59 (2H, d, J = 9 Hz), 8,07 (1H, m), 8,20 (1H, s).

## (c) 1-(4-kyanfenyl)-2-methylimidazo [4,5-c]pyridin

Směs 9,31 g (44,3 mmol) 3-amino-4-(4'-kyanfenyl)aminopyridinu, 40 ml triethyl-orthoacetátu a 30 ml acetanhydridu se v dusíkové atmosféře 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a zahustí se za sníženého tlaku. Hnědý zbytek se rozpustí v 1M kyselině chlorovodíkové a roztok se promyje 200 ml ethylacetátu. Vodná vrstva se zalkalizuje vodným roztokem amoniaku a extrahuje se třikrát vždy 200 ml dichlormethanu. Spojené extrakty se promyjí vodou a po vysušení síranem hořečnatým se zahustí. Získá se 6,5 g 1-(4-kyanfenyl)-2-methylimidazo [4,5-c]-pyridinu ve formě hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform): 2,61 (3H, s), 7,13 (1H, d, J = 6 Hz), 7,58 (2H, d, J = 9 Hz), 7,98 (2H, d, J = 9 Hz), 8,45 (1H, d, J = 6 Hz), 8,11 (1H, s).

## P ř í p r a v a 27

## 1-(4-kyanfenyl)-2-trifluormethylimidazo[4,5-c]pyridin

Směs 420 mg (2,0 mmol) shora připraveného 3-amino-4-(4'-kyanfenyl)aminopyridinu, 232 mg (2,0 mmol) hydrátu trifluoracetaldehydu a 475 mg (2,5 mmol) disifititanu sodného v 10 ml N,N-dimethylacetamidu se 16 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs zředí 200 ml ethylacetátu, promyje se 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a pětkrát vždy 50 ml vody. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek poskytne po vyčištění velmi rychlou chromatografií za použití ethylacetátu jako elučního činidla 337 mg 1-(4-kyanfenyl)-2-trifluormethylimidazo[4,5-c]pyridinu.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform): 7,17 (1H, d, J = 5 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,99 (2H, d, J = 8 Hz), 8,62 (1H, d, J = 5 Hz), 9,35 (1H, s).

## P ř í p r a v a 28

## 2-butyl-1-(4-kyanfenyl)imidazo[4,5-c]pyridin

Směs 1,26 g (6,0 mmol) 3-amino-4-(4'-kyanfenyl)aminopyridinu [viz příprava 26 (b)] a 10 ml anhydridu kyseliny valerové se v dusíkové atmosféře 16 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, vylije se do 100 ml 2N vodného hydroxidu sodného a nechá se 15 minut stát. Výsledný roztok se extrahuje třikrát vždy 70 ml dichlormethanu, extrakty se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Po vyčištění velmi rychlou chromatografií, za použití směsi ethylacetátu a methanolu (9 : 1) jako elučního činidla, se získá 947 mg sloučeniny uvedené v názvu, ve formě hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform): 0,93 (3H, t, J = 8 Hz), 1,4 (2H, p, J = 8 Hz), 1,86 (2H, p, J = 8 Hz), 2,84 (2H, t, J = 8 Hz), 7,10 (1H, d, J = 5 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5 Hz), 9,13 (1H, s).

## P ř í p r a v a 29

## 1-(4-kyanfenyl)-2-ethylimidazo[4,5-c]pyridin

Směs 2,00 g (9,5 mmol) 3-amino-4-(4'-kyanfenyl)aminopyridinu [viz příprava 26 (b)] a 12,2 ml (95 mmol) anhydridu kyseliny propionové se v dusíkové atmosféře 17 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. K výslednému roztoku se přidá nadbytek vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a produkt se extrahuje třikrát vždy 150 ml dichlormethanu. Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým, zahustí se za sníženého tlaku a zbytek se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití gradientové eluce směsí ethylacetátu a methanolu. Získá se 510 mg (22 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, deuteriochloroform): 1,45 (3H, t, J = 7 Hz), 2,87 (2H, q, J = 7 Hz), 7,10 (1H, d, J = 5 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5 Hz), 9,13 (1H, s).

## P ř í p r a v a 30

## 9-(4-kyanfenyl)-6-methoxy-8-methylpurin

## (a) 5-amino-6-chlor-4-(4-kyanfenyl)aminopyrimidin :

Roztok 7,00 g (42,7 mmol) 5-amino-4,6-dichlorpyrimidinu a 5,04 g (42,7 mmol) 4-aminobenzonitrilu ve 130 ml n-butanolu se 16 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení reakční směsi se vysrážený pevný materiál odfiltruje a roztřepe se mezi 500 ml dichlormethanu a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku, čímž se získá 6,31 g (60 %) sloučeniny uvedené v názvu

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, perdeuteromethanol): 7,72 (2H, d, J = 8 Hz), 7,99 (2H, d, J = 8 Hz), 8,02 (1H, s).

## (b) 4-(acetyl-[4-kyanfenyl]amino)-6-chlor-5-diacetylaminopyrimidin

Směs 6,31 g (25,7 mmol) 5-amino-6-chlor-4-(4-kyanfenyl)aminopyrimidinu a 105 ml acethydridu se 6 hodin zahřívá na 120 °C a pak se nechá 16 hodin stát při teplotě 20 °C. Nadbytek reakčního činidla se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z methanolu. Získá se 4,62 g (51 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, perdeuterodimethylsulfoxid): 2,15 (3H, s), 2,38 (6H, s), 7,40 (2H, d, J = 8 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8 Hz), 8,87 (1H, s).

## (c) 6-chlor-9-(4-kyanfenyl)-8-methylpurin

2,50 g (6,73 mmol) 4-(N-acetyl-N-[4-kyanfenyl]amino)-6-chlor-5-(N,N'-diacetylamino)pyrimidinu se 2 hodiny zahřívá za tlaku 6,7 kPa na teplotu 240 °C. Reakční tavenina se ochladí a vyčistí se velmi rychlou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a dichlormethanu (3 : 1) jako elučního činidla. Získá se 1,10 g (61 %) sloučeniny uvedené v názvu.

## (d) 9-(4-kyanfenyl)-6-methoxy-8-methylpurin

160 mg (6,96 mmol) kovového sodíku se v dusíkové atmosféře nechá reagovat s 5 ml suchého methanolu až do ukončení vývoje vodíku, načež se v jediné dávce přidá 1,03 g (3,82 mmol) 6-chlor-9-(4-kyanfenyl)-8-methylpurinu a výsledná suspenze se 90 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, pryskyřičnatý zbytek se rozpustí v 50 ml dichlormethanu, roztok se promyje 20 ml roztoku chloridu sodného a po vysušení síranem hořečnatým se zahustí za sníženého tlaku. Získá se 840 mg (83 %) sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, deuteriochloroform): 2,63 (3H, s), 4,26 (3H, s), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8 Hz), 8,52 (1H, s).

## P ř í p r a v a 31

## 3-(4-kyanfenyl)-2-methylimidazo 4,5-c pyridin

## (a) 2-methylimidazo[4,5-c]pyridin

Směs 20,0 g (183 mmol) 3,4-diaminopyridinu a 360 ml acetanhydridu se 16 hodin zahřívá na 100 °C. Nadbytek reakčního činidla se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a methanolu (3 : 1) jako elučního činidla. Získá se 15,5 g (64 %) žádaného produktu ve formě hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, perdeuteromethanol): 2,68 (3H, s), 7,58 (1H, d, J = 6 Hz), 8,31 (1H, d, J = 6 Hz), 8,80 (1H, s).

## (b) 2-methylimidazo[4,5-c]pyridin-N-oxid

V souladu s postupem popsáným v Chem. Pharm. Bull., 12, 866 (1964) se roztok 5,65 g (42,5 mmol) 2-methylimidazo[4,5-c]pyridinu v 15 ml 30 % vodného peroxidu vodíku a ledové kyselině octové 6 dnů míchá při teplotě 60 °C. Těkavé podíly se odpaří za sníženého tlaku, odparek se rozpustí v ethanolu a k roztoku se přidá pevný bezvodý uhličitán draselný. Pevný materiál se odfiltruje, promyje se ethanolem a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Surový produkt se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití 10 až 30 % roztoku vody v acetonu. Frakce obsahující žádaný produkt se zahustí za sníženého tlaku, zbytek se znovu rozpustí ve 200 ml směsi stejných dílů isopropanolu a toluenu a roztok se odpaří. Získá se 2,94 g (46 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě hydroskopické pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, perdeuteromethanol): 2,69 (3H, s), 7,69 (2H, d, J = 6 Hz), 8,23 (1H, d, J = 6 Hz), 8,72 (1H, s).

## (c) 3-(4-kyanfenyl)-2-methylimidazo[4,5-c]pyridin

Směs 2,06 g (13,8 mmol) 2-methylimidazo[4,5-c]pyridin-N-oxidu, 1,67 g (13,8 mmol) 4-fluorbenzonitrilu a 13,8 mmol bezvodého uhličitánu draselného ve 35 ml suchého dimethylformamidu se pod dusíkem 16 hodin zahřívá na 140 °C. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku, čímž se získá směs 1- a 3-(4-kyanfenyl)-2-methylimidazo[4,5-c]pyridin-N-oxidů.

Tato směs se rozpustí ve 40 ml ledové kyseliny octové a k roztoku se přidá 1,16 g (20,7 mmol) práškového železa. Reakční směs se 30 minut zahřívá na 100 °C, pak se ochladí a zfiltruje se přes pomocný filtrační prostředek. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku, zbytek se vyjme 150 ml dichlormethanu a roztok se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitánu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Surový produkt se čistí velmi rychlou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a methanolu (9 : 1) jako elučního činidla. Při této chromatografii se odeberou tři frakce. Jako první se vymyje 415 mg (13 %) 3-(4-kyanfenyl)-2-methylimidazo[4,5-c]pyridinu.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, deuteriochloroform): 2,64 (3H, s), 7,62 (2H, d, J = 8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 5 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5 Hz), 8,59 (1H, s).

Jako druhá frakce se vymyje 410 mg (13 %) směsí 3- a 1-(4-kyanfenyl)-2-methylimidazo 4,5-c -pyridinů a jako třetí se vymyje 350 mg (11 %) čistého 1-(4-kyanfenyl)-2-methylimidazo 4,5-c pyridinu.

## P ř í p r a v a 32

## 1-(4-kyanfenyl-2,4,6-trimethylimidazo[4,5-c]pyridin

## (a) 2,6-dimethyl-3-nitro-4-pyridon

52,56 g (0,427 mmol) 2,6-dimethyl-4-pyridonu Chem. Abs., 84, 4811x, (1976) se rozpustí při teplotě 50 °C ve 100 ml vody a k roztoku se přikape 40 ml dýmavé kyseliny dusičné. Směs se 45 minut chladí v ledu, načež se vyloučené světle žlutohnědé krystaly odfiltrují, promyjí se malým množstvím vody a vysuší se odsáváním. Získá se 46,79 g (59 %) soli 2,6-dimethyl-4-pyridonu s kyselinou dusičnou. Tento materiál se při teplotě místnosti po částech přidá k směsi 23 ml dýmavé kyseliny sírové a 31 ml dýmavé kyseliny dusičné. Směs se zahřeje na 100 °C, na této teplotě se udržuje 5,5 hodiny, pak se vylije na led a neutralizuje se nasyceným vodným roztokem uhličitanu draselného. Vysrážený světle žlutý pevný materiál se odfiltruje, vnese se do Soxhletova extraktoru a extrahuje se vroucím isopropanolem. Po odpaření isopropanolu za sníženého tlaku se získá 26,5 g (63 %) sloučeniny uvedené v názvu.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, perdeuteromethanol): 2,38 (3H, s), 2,45 (3H, s), 6,39 (1H, s).

## (b) 4-chlor-2,6-dimethyl-3-nitropyridin

11,23 g (66,8 mmol) 2,6-dimethyl-3-nitro-4-pyridonu se spolu s 57 ml oxychloridu fosforečného 1,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Nadbytek reakčního činidla se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí ve 150 ml dichlormethanu, k roztoku se přidává zředěný vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného tak dlouho, až vodná vrstva má pH 7, pak se organická fáze oddělí a po vysušení síranem hořečnatým se zahustí za sníženého tlaku, čímž se získá 9,8 g (79 %) světle žluté pevné látky.

Upozornění: tato sloučenina silně dráždí kůži.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, deuteriochloroform): 2,58 (3H, s), 2,61 (3H, s), 7,22 (1H, s).

## (c) 4-(4-kyanfenyl)amino-2,6-dimethyl-3-nitropyridin

Roztok 9,82 g (52,5 mmol) 4-chlor-2,6-dimethyl-3-nitropyridinu a 6,20 g (52,5 mmol) 4-aminobenzonitrilu ve 160 ml ethanolu se 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí ve 200 ml dichlormethanu a roztok se promyje 100 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Pryskařičnatý zbytek se přivede ke krystalizaci přidáním 100 ml etheru a pětiminutovým mícháním ultrazvukem. Po odfiltrování a vysušení ve vakuu se získá 9,80 g (70 %) žlutého pevného produktu o teplotě tání 171 až 172 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, deuteriochloroform): 2,49 (3H, s), 2,76 (3H, s), 6,96 (1H, s), 7,35 (2H, d, J = 8 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8 Hz), 8,69 (1H, šs).

## (d) 3-amino-4-(4-kyanfenyl)amino-2,6-dimethylpyridin

Roztok 5,00 g (18,6 mmol) 4-(4-kyanfenyl)amino-2,6-dimethyl-3-nitropyridinu ve směsi 20 ml dichlormethanu a 100 ml ethanolu se v přítomnosti 500 mg 10 % paladia na uhlí 3 hodiny hydrogenuje při teplotě 20 °C za tlaku 138 kPa. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 4,20 g (94 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě hnědé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, perdeuteromethanol): 2,39 (3H, s), 2,62 (3H, s), 6,98 (1H, s), 7,11 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,62 (2H, d,  $J = 8$  Hz).

(e) 1-(4-kyanfenyl)-2,4,6-trimethylimidazo[4,5-c]-pyridin

Směs 4,20 g (17,6 mmol) 3-amino-4-(4-kyanfenyl)amino-2,6-dimethylpyridinu, 12,6 ml acetanhydridu a 12,6 ml kyseliny octové se 16 hodin míchá při teplotě 100 °C, načež se nadbytek reakčních činidel odpaří za sníženého tlaku. Pryskyřičnatý zbytek se rozpustí ve vodě a roztok se zalkalizuje přidáním koncentrovaného vodného amoniaku. Vysrážený bílý pevný produkt se odfiltruje a vysuší se ve vakuu. Získá se 4,06 g (88 %) sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 260 až 262 °C.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, deuteriochloroform): 2,60 (3H, s), 2,65 (3H, s), 2,90 (3H, s), 6,81 (1H, s), 7,55 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,96 (2H, d,  $J = 8$  Hz).

Analýza: pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4$

vypočteno 73,26 % C, 5,38 % H, 21,36 % N;

nalezeno 73,57 % C, 5,37 % H, 21,53 % N.

P ř í p r a v a 33

(1'S)-N-(1-fenylethyl)-3-aminobut-2-enamid

4,20 g (20,5 mmol) (1'S)-N-(1-fenylethyl)-3-ketobutanamidu (J. Chem. Eng. Data., 1954, 29, 229) se při teplotě místnosti rozpustí ve 20 ml ethanolu a do roztoku se 6 hodin uvádí plynný amoniak. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 4,00 g (95 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě zlatohnědého oleje, který je možno používat k Hantzschově reakci přímo bez dalšího čištění.

P ř í p r a v a 34

4-(2,4-dimethylimidazol-1-yl)benzonitril

Směs 3 g (25 mmol) 4-fluorbenzonitrilu, 3 g (25 mmol) 2,4-dimethylimidazoliumchlorid a 7,2 g (52 mmol) uhličitanu draselného v 50 ml dimethylformamidu se 16 hodin zahřívá na 145 °C. Většina rozpouštědla se odpaří ve vakuu a zbytek se roztřepe mezi ethylacetát a roztok chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se na žlutý pevný zbytek, který po krystalizaci ze směsi hexanu a etheru poskytne 2,6 g (57 %) světle žlutého pevného produktu.

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform): mj. 2,25 a 2,41 (vždy 3H, s), 6,78 (1H, s), 7,43 a 7,80 (vždy 2H, d,  $J = 9$  Hz).

P ř í p r a v a 35

4-(2-methylimidazol-1-yl)benzonitril

Postup popsany v přípravě 34 se opakuje s tím, že se namísto 2,4-dimethylimidazolium-

chloridu použije 25 mmol 2-methylimidazoliumchloridu. Ve výtěžku 22 % se získá nitril uvedený v názvu.

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform): mj. 2,44 (3H, s), 7,09 a 7,28 (vždy 2H, d,  $J = 9$  Hz), 7,84 (2H, d,  $J = 8$  Hz).

#### Příprava 36

##### 4-(2,4,5-trimethylimidazol-1-yl)benzonitril

Postup popsaný v přípravě 34 se opakuje s tím, že se namísto 2,4-dimethylimidazoliumchloridu použije 25 mmol 2,4,5-trimethylimidazoliumchloridu. Ve výtěžku 7 % se získá nitril uvedený v názvu.

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform): mj. 1,96, 2,18 a 2,23 (vždy 3H, s), 7,34 a 7,84 (vždy 2H, d,  $J = 9$  Hz).

#### Příprava 37

##### 3-(4-kyanfenyl)-2-methylpyridin

K roztoku 2,81 g (15,4 mmol) 4-brombenzonitrilu ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu se v dusíkové atmosféře při teplotě  $-60 \pm 5$  °C přikape za míchání 18,1 ml (32,6 mmol) 1,8M roztoku terc.butyllithia v pentanu.

Po dvacetiminutovém míchání při shora uvedené teplotě se za pomoci hadičky přidá roztok 4,62 g (33,8 mmol) suchého chloridu zinečnatého v 55 ml tetrahydrofuranu, výsledný roztok se za míchání během 10 minut zahřeje na  $+10$  °C a přidá se k němu 0,5 g (0,43 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)paladia a 3,19 g (18,5 mmol) 3-brom-2-methylpyridinu. Vzniklý čirý červeně zbarvený roztok se pak 5,5 hodiny míchá za varu pod zpětným chladičem.

Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs zahustí za sníženého tlaku na objem cca 50 ml a koncentrát se roztřepe mezi 300 ml methylenchloridu a roztok 8 g dvojsodné soli ethylendiamintetraoctové kyseliny a 10 g uhličitanu sodného v 500 ml vody. Organický extrakt se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku na tmavý olejovitý zbytek.

Shora připravený olejovitý zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití gradientové eluce 0 % až 100 % etherem v hexanu. Frakce obsahující produkt se spojí a po zahustění za sníženého tlaku se z nich získá 0,6 g (20 %) olejovité sloučeniny uvedené v názvu, která stáním ztuhne.

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform): mj. 2,52 (3H, s), 7,26 (1H, m), 7,48 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 7,53 (1H, m), 7,78 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 8,58 (1H, m).

#### Příprava 38

##### Syntéza 3-(4-kyanfenyl)-2,6-dimethylpyridinu

K míchané suspenzi 0,8 g (33 mmol) hořčičkových hoblin a jediného krystalu jodu v 15 ml bezvodého tetrahydrofuranu se v dusíkové atmosféře za varu pod zpětným chladičem přidá roztok 5,58 g (30 mmol) 3-brom-2,6-dimethylpyridinu ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu a směs se ještě další 1 hodinu zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem.



Po ochlazení na teplotu místnosti se k směsi za míchání přidá nejprve pomocí hadičky roztok 4,1 g (30 mmol) suchého chloridu zinečnatého ve 40 ml bezvodého tetrahydrofuranu a pak 0,2 g (17 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)paladia a roztok 2,34 g (13 mmol) 4-brombenzonitrilu v 5 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Reakční směs se pak za míchání 1 hodinu vaří pod zpětným chladičem.

Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs roztřepe mezi 200 ml methylenchloridu a roztok 8 g dvojsodné soli ethylendiamintetraoctové kyseliny a 10 g uhličitanu sodného v 500 ml vody. Organický extrakt se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku.

Olejovitý zbytek se podrobí velmi rychlé chromatografii na silikagelu za použití směsi etheru, hexanu a diethylaminu (25 : 75 : 2) jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se spojí a zahustí se na objem zhruba 10 ml. Vysrážené krystaly se odfiltrují a po promytí etherem se vysuší na suchu. Získá se 1,2 g (44 %) sloučeniny uvedené v názvu.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform): mj. 2,50 a 2,62 (vždy 3H, s), 7,12 a 7,43 (vždy 1H, d, J = 8 Hz), 7,47 a 7,77 (vždy 2H, d, J = 9 Hz).

#### P ř í p r a v a 39

##### 5-(4-kyanfenyl)-4-methyloxazol

Dvoufázová směs 0,6 ml (15 mmol) formamidu a 0,8 g (3,4 mmol) 4-(1-brom-2-oxopropyl)benzonitrilu se za míchání 2 hodiny zahřívá na 120 °C, pak se ochladí a přidá se k ní 15 ml dichlormethanu a 10 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 0,4 g amorfní žluté pevné látky, která po vyčištění chromatografií na silikagelu za použití dichlormethanu jako elučního činidla poskytne 0,29 g (47 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě světle žluté pevné látky o teplotě tání 120 až 121 °C.

#### P ř í p r a v a 40

##### 5-(4-kyanfenyl)-6-methylimidazo 2,1-b thiazol

K horkému (110 °C) roztoku 2-aminothiazolu ve 3 ml n-butanolu se za míchání v jediné dávce přidá roztok 1 g (4 mmol) 4-(1-brom-2-oxopropyl)benzonitrilu ve 3 ml n-butanolu. Po dvouhodinovém varu pod zpětným chladičem se přidá 0,5 ml (4 mmol) triethylaminu a v zahřívání se pokračuje ještě další 2 hodiny. Všechny těžké podíly se odpaří a zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití směsi ethylacetátu, hexanu a diethylaminu (5 : 14 : 1) jako elučního činidla. Získá se 0,34 g (35 %) špinavě bílého pevného produktu o teplotě tání 88 až 91 °C.

#### P ř í p r a v a 41

##### 5-(4-kyanfenyl)-2,4-dimethylthiazol

K roztoku 0,9 g (3,83 mmol) 4-(1-brom-2-oxopropyl)benzonitrilu ve 2 ml toluenu se přidá nejprve 0,6 g (8 mmol) thioacetamidu a pak 0,45 ml pyridinu. Směs se 1 hodinu zahřívá na 100 °C a pak se roztřepe mezi ethylacetátu a roztok chloridu sodného. Organická vrstva

se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se na žlutý olejovitý zbytek, který po chromatografii na silikagelu za použití 5 % etheru v dichlormethanu jako elučního činidla poskytne světle žlutý olejovitý produkt, který krystaluje. Získá se 0,52 g (64 %) žádaného produktu o teplotě tání 108 až 110 °C.

## P ř í p r a v a 42

## 5-(4-kyanfenyl)-4-methylthiazol

## (a) 5-(4-kyanfenyl)-4-methylthiazol-2-thiol

K míchané suspenzi 2,2 g (0,02 mmol) dithiokarbamátu amonného ve 20 ml absolutního ethanolu se při teplotě místnosti během 10 minut přidá roztok 4,65 g (0,02 mol) 4-(1-brom-2-oxopropyl)benzotrilitu ve 20 ml absolutního ethanolu, reakční směs se ještě 24 hodiny míchá, pak se zředí 50 ml vody, většina ethanolu se odpaří za sníženého tlaku a produkt se extrahuje ethylacetátem. Organický extrakt se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a filtrát se zahustí ve vakuu. Zbytek poskytne po trituroci s ethanolem a odfiltrování 1,2 g (26 %) sloučeniny uvedené v názvu.

## (b) 5-(4-kyanfenyl)-4-methylthiazol

K roztoku 1,2 g (5 mmol) produktu z odstavce (a) ve 120 ml absolutního ethanolu se přidá 1 g Raney-niklu, směs se v autoklávu 18 hodin zahřívá na 80 °C, pak se ochladí na teplotu místnosti, přidá se k ní další 1 g Raney-niklu a výsledná směs se zahřívá dalších 6 hodin v autoklávu na teplotu 80 °C. Reakční směs se zfiltruje přes křemelinu a filtrát se odpaří k suchu. Odparek se podrobí velmi rychlé chromatografii na silikagelu za použití směsi ethylacetátu, hexanu a diethylaminu (25 : 75 : 2) jako elučního činidla. Získá se 0,35 g (35 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě pryskyřičnatého materiálu, který stáním ztuhne a přímo se používá v přípravě 19.

## P ř í p r a v a 43

## Ethyl-2-(2-methylimidazo 4,5-c pyrid-1-yl)pyrid-4-oylacétát

## (a) 4-chlor-1-(5-ethoxykarbonylpyrid-2-yl)-2-methylimidazo 4,5-c pyridin

3,34 g (20 mmol) 4-chlor-2-methylimidazo-4,5-c pyridinu popsaného v C. A. 79, 105515f, ale připraveného postupem podle Chem. Pharm. Bull., 12 (8) 866 - 872 (1964) a 3,71 g (26,2 mmol) ethyl-6-chlornikotínátu se rozpustí ve 42 ml N,N-dimethylformamidu, přidá se 2,76 g (20 mmol) uhličitanu draselného, reakční směs se přes noc zahřívá k vaření pod zpětným chladičem, pak se ochladí a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se vysuší velmi rychlou chromatografií za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se odpaří a pěnovitý odparek se trituruje s ethanolem. Pevný materiál se odfiltruje a po vysušení za sníženého tlaku poskytne 3,2 g (51 %) sloučenin, uvedené v názvu, ve formě žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, deuteriochloroform): 1,47 (3H, t, J = 6 Hz), 2,84 (3H, s), 4,56 (2H, q, J = 6 Hz), 7,38 (1H, d, J = 4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 6 Hz), 8,25 (1H, d, J = 4 Hz), 8,63 (1H, d, J = 6 Hz), 9,36 (1H, s).

## (b) 1-(5-ethoxykarbonylpyrid-2-yl)-2-methylimidazo-[4,5-c]pyridin

Roztok 4-chlor-1-(5-ethoxykarbonylpyrid-2-yl)-2-methylimidazo[4,5-c]pyridinu ve 100 ml ethanolu se v přítomnosti 3 g 30 % paladia na uhlí a 0,8 g oxidu hořečnatého 30 hodin hydrogenuje za tlaku 345 kPa. Směs se zfiltruje přes křemelinu a filtrační koláč se promyje šestkrát vždy 50 ml vroucího ethanolu. Po zahuštění filtrátu za sníženého tlaku se získá 2,75 g (96 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bílé penovité látky.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, perdeuteromethanol): 1,51 (3H, t, J = 6 Hz), 2,83 (3H, s), 4,53 (2H, q, J = 6 Hz), 7,70 (1H, d, J = 4 Hz), 7,92 (1H, d, J = 6 Hz), 8,43 (1H, d, J = 4 Hz), 8,72 (1H, d, J = 6 Hz), 8,97 (1H, s), 9,32 (1H, s).

## (c) 6-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)pyridin-3-karboxylová kyselina

2,75 g (9,75 mmol) 1-(5-ethoxykarbonylpyrid-2-yl)-methylimidazo[4,5-c]pyridinu se rozpustí v 15 ml ethanolu a k roztoku se přidá 5,8 ml 2N vodného hydroxidu sodného. Směs se 3 dny míchá při teplotě místnosti, pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, zbytek se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou neutralizuje na pH 6, vyloučená sraženina se odfiltruje a vysuší se ve vakuu. Získá se 1,70 g (69 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, perdeuterodimethylsulfoxid): 2,70 (3H, s), 7,58 (1H, d, J = 4 Hz), 7,93 (1H, d, J = 6 Hz), 8,36 (1H, d, J = 4 Hz), 8,58 (1H, d, J = 6 Hz), 8,96 (1H, s), 9,18 (1H, s).

## (d) Ethyl-2-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)pyrid-5-oylacetát

50 mg 6-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)pyridin-3-karboxylové kyseliny se suspenduje v 1 ml suchého dichlormethanu a k suspenzi se přidá 29 mg oxalylchloridu a 1,5 mg N,N-dimethylformamidu. Směs se při teplotě místnosti 1 hodinu míchá ultrazvukem, čímž vznikne suspenze 6-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)pyrid-3-oylchloridu v dichlormethanu.

57 mg kalium-ethylmalonátu se suspenduje v 1 ml suchého tetrahydrofuranu, přidá se 170  $\mu\text{l}$  2M roztoku isopropylmagnesiumchloridu v tetrahydrofuranu a suspenze se 0,5 hodiny míchá ultrazvukem, přičemž přejde na homogenní roztok, který se za míchání vnese do suspenze 6-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)pyrid-3-oylchloridu v dichlormethanu. Reakční směs se 0,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se vylíje do 1N kyseliny chlorovodíkové, 15 minut se míchá, načež se pH upraví nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného na hodnotu 8. Vodná fáze se extrahuje dvakrát vždy 10 ml dichlormethanu, extrakty se spojí, vysuší se éíranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 40 mg (63 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě světle červeného oleje tvořeného směsí stejných dílů tautomerních enol- a ketoform.

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform): 1,40 (3H, m), 2,78 a 2,80 (3H, 2 x s), 4,10 (1H, s), 4,30 (2H, m), 5,80 (0,5H, s), 7,40 (1H, m), 7,57 (0,5H, d, J = 5 Hz), 7,62 (0,5H, d, J = 5 Hz), 8,37 (0,5H, d, J = 5 Hz), 8,42 (1H, m), 8,57 (0,5H, d, J = 5 Hz), 9,10 (1,5H, s), 9,25 (0,5H, s), 12,87 (0,5H, š).

## P ř í p r a v a 44

## 5-(4-kyanfenyl)-4-methylimidazo[1,2-a]pyridin

## (a) 4-(1-brom-2-oxopropyl)benzonitril

K 4-(2-oxopropyl)benzonitrilu v 85 ml dichlormethanu se při teplotě 25 °C během 1 hodiny přikape 5,28 g bromu v 80 ml dichlormethanu. Po skončeném přidávání se reakční směs 0,5 hodiny míchá, pak se promyje 50 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 7,55 g (96 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě světle červeného oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform): 2,41 (s, 3H), 5,24 (s, 1H), 7,61 (d, J = 4 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 4 Hz, 2H).

## (b) 5-(4-kyanfenyl)-4-methylimidazo[1,2-a]pyridin

Směs 178 mg 2-aminopyridinu a 450 mg 4-(1-brom-2-oxopropyl)benzonitrilu se ve 2 ml ethanolu 5 hodin míchá za varu pod zpětným chladičem, načež se ethanol odpaří za sníženého tlaku. K zbytku se přidá 15 ml dichlormethanu a 10 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Produkt poskytne po vyčištění velmi rychlou chromatografií na sílikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla 180 mg (41 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform): 2,47 (s, 3H), 6,84 (t, J = 4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 5 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 4 Hz, 2H), 8,17 (d, J = 4 Hz, 1H).

## P ř í p r a v a 45

## 2-chlorbenzyl-4'-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)-benzoylacetát

Směs 320 mg (1 mmol) ethyl-4'-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)benzoylacetátu a 710 mg (5 mmol) 2-chlorbenzylalkoholu v 5 ml toluenu se 20 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční roztok se odpaří a zbytek se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití 10 % methanolu v ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 300 mg (72 %) bezbarvého pěnovitého produktu tajícího pod 40 °C.

Analýza: pro hemihydrát

vypočteno 64,41 % C, 4,47 % H, 9,80 % N;  
nalezeno 64,14 % C, 4,38 % H, 9,55 % N.

## P ř í p r a v a 46

## 3-(4-kyanfenyl)-2-methylimidazo[4,5-b]pyridin

## (a) N-(4-kyanfenyl)-2-amino-3-nitropyridin

Směs 2,36 g p-kyanilanilinu a 3,17 g 2-chlor-3-nitropyridinu v 60 ml ethanolu se 3 dny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Vzniklý pevný produkt se odfiltruje a roztřepe se mezi 50 ml dichlormethanu a 30 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného.

Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se, čímž se získá žlutý pevný zbytek, který se překrystaluje z ethylacetátu. Výtěžek produktu činí 2,70 g.

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform) 7,03 (1H, dd,  $J = 4$  a 8 Hz), 7,69 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 7,92 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 8,59 (1H, d,  $J = 4$  Hz), 8,62 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 10,39 (1H, šs).

Tento produkt se analogickým způsobem, jak je popsán výše v částech (b) a (c) přípravy 26 převede na 3-(4-kyanfenyl)-2-methylimidazo 4,5-b -pyridin.

(b) 3-amono-2-(4-kyanfenyl)aminopyridin

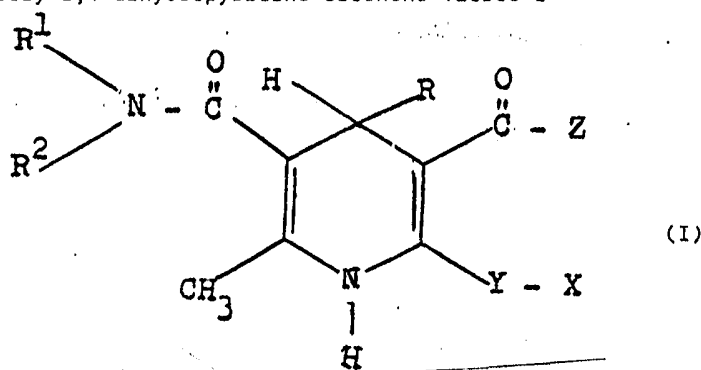
$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol): 6,92 (1H, dd,  $J = 4$  a 8 Hz), 7,19 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 7,45 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 7,58 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 7,69 (1H, d,  $J = 4$  Hz).

(c) 3-(4-kyanfenyl)-2-methylimidazo 4,5-b pyridin

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform): 2,66 (3H, s), 7,31 (1H, dd,  $J = 5$  a 8 Hz), 7,66 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 7,94 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 8,07 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 8,34 (1H, d,  $J = 5$  Hz).

#### PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 1,4-dihydropyridinů obecného vzorce I

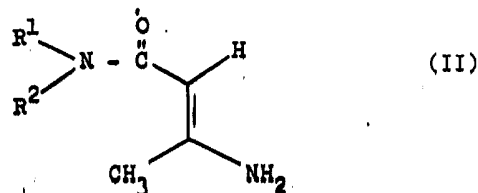


ve kterém

R znamená 2-chlorfenylovou skupinu, 2-trifluormethoxyfenylovou skupinu, 2,4-difluorfenylovou skupinu, 4-kyanfenylovou skupinu nebo 1,3-benzodioxol-4-ylovou skupinu,  $\text{R}^1$  představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, pyridylovou skupinu, jako skupinu pyrid-2-ylovou, thiazolylovou skupinu, jako skupinu thiazol-2-ylovou, 1-(fenyl)-ethyllovou skupinu, 4- nebo 6-methylpyrid-2-ylovou skupinu, 4- nebo 5-methylthiazol-2-ylovou skupinu, 5-methylthiadiazol-2-ylovou skupinu, 5-methyloxadiazol-3-ylovou skupinu, 5-methylisoxazol-3-ylovou skupinu, benzothiazol-2-ylovou skupinu, 5-ethoxybenzothiazol-2-ylovou skupinu nebo 1-methylimidazol-2-ylovou skupinu,

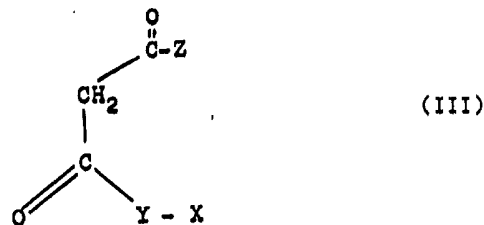
- $R^2$  znamená atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku,
- X znamená 2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-ylovou skupinu, imidazol-1-ylovou skupinu, benzimidazol-1-ylovou skupinu, 2-methylbenzimidazol-1-ylovou skupinu, 3,5-dimethyl-1,2,4-triazol-4-ylovou skupinu, 2-trifluormethylimidazo[4,5-c]pyrid-1-ylovou skupinu, 2-butylimidazo[4,5-c]pyrid-1-ylovou skupinu, 2-methylimidazo[4,5-b]pyrid-3-ylovou skupinu, 2-methylimidazo[1,2-a]pyrid-3-ylovou skupinu, 2-ethylimidazo[4,5-c]pyrid-1-ylovou skupinu, 7-methoxy-2-methylimidazo[4,5-d]pyrimid-3-ylovou skupinu, 2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-3-ylovou skupinu, 2,4,6-trimethylimidazo[4,5-c]pyrid-1-ylovou skupinu, 2,4-dimethylimidazol-1-ylovou skupinu, 2-methylimidazol-1-ylovou skupinu, 2,4,5-trimethylimidazol-1-ylovou skupinu, 4-methylimidazol-1-ylovou skupinu, 2,6-dimethylpyrid-3-ylovou skupinu, 3,5-dimethyl-1,2,4-triazol-1-ylovou skupinu, 4-methyloxazol-5-ylovou skupinu, 2,4-dimethylthiazol-5-ylovou skupinu, 6-methylimidazo[1,2-b]thiazol-5-ylovou skupinu nebo 4-methylthiazol-5-ylovou skupinu,
- Y představuje 1,4-fenylenový zbytek nebo pyridin-2,5-diylový zbytek a
- Z představuje alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo arylalkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, kde arylovou částí je fenylová skupina popřípadě nesoucí jeden substituent vybraný ze skupiny zahrnující atomy halogenů, trifluor-methylovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfamoylovou skupinu a kyanoskupinu,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II

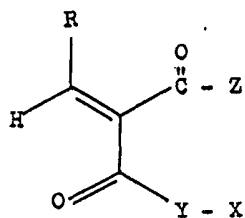


nechá reagovat s aldehydem obecného vzorce

a se sloučeninou obecného vzorce III



nebo s produktem jejich vzájemné reakce, odpovídajícím obecnému vzorci IV



(IV).

v kterýchžto obecných vzorcích mají jednotlivé obecné symboly shora uvedený význam, a výsledný produkt se popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce RCHO, sloučenina obecného vzorce II a ketoester obecného vzorce III společně zahřívají v organickém rozpouštědle na teplotu 60 až 130 °C.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce RCHO a ketoester obecného vzorce III míchejí s isopropylalkoholem a piperidinem při teplotě místnosti, reakční směs se odpaří, olejovitý zbytek se trituruje s vodou, pevný materiál se odfiltruje a překrystaluje se z ethylacetátu za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV, která se zehřívem na teplotu 60 až 130 °C se sloučeninou obecného vzorce II v organickém rozpouštědle převede na sloučeninu obecného vzorce I, jež se odfiltruje, promyje a vysuší ve vakuu.