

(21) a200502484

(22) 20.08.2003

(24) 25.10.2007

(86) PCT/EP03/09219, 20.08.2003

(31) 102 38 045.7

(32) 20.08.2002

(33) DE

(72) ЛАУФЕР СТЕФАН, ШТРИГЕЛЬ ХАНС-ГЮНТЕР, ТОЛЛЬМАНН КАРОЛА, АЛЬБРЕХТ ВОЛЬФГАНГ

(73) МЕРКЛЕ ГМБХ

(56) LAUFER, STEFAN ET AL: "Ones, thiones, and N-oxides: An exercise in imidazole chemistry" ANGEWANDTE CHEMIE, INTERNATIONAL EDITION (2002), 41(13), P. 2290-2293 LIVERTON, N.J.; ET AL.: J. MED. CHEM., Bd. 42, 1999, P. 2180-2190

BOEHM, J.C.; ET AL.: J. MED. CHEM., Bd. 39, 1996, P. 3929-3937

US, 6 040 320, A, 2000

WO, 00/17192, A1, 2000

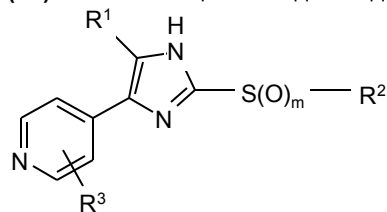
EP, 0 004 648, A2, 1979

WO, 93/14081, A1, 1993

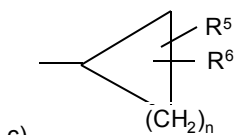
WO, 02/066458, A2, 2002

DE, 101 14 775, AA, 2002

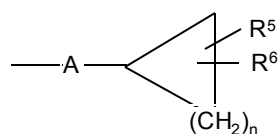
(57) 1. 2-Тіозаміщене похідне імідазолу формули I



де

R¹ являє собою C₁-C₆-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл або арил, який є незаміщеним або заміщеним атомом галогену, C₁-C₆-алкілом або галоген-C₁-C₆-алкілом; R² вибраний з групи, що включаєа) арил-C₁-C₄-алкіл, де арильний радикал може мати один, два або три замісники, незалежно один від одного вибрані з групи, що включає C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкокси, галоген, C₁-C₆-алкілсульфаніл, C₁-C₆-алкілсульфініл, C₁-C₆-алкілсульфоніл і гідроксил, іб) C₁-C₆-алкіл, який є незаміщеним або заміщеним CN або галогеном;

с)



d)

R³ вибраний з групи, що включаєа) NR⁴R¹⁰;б) NR⁷COR¹⁰;с) NR⁷COOR¹⁰;d) NR⁷CONR⁷R¹⁰;е) NR⁷CONR⁷COR¹⁰;f) OR¹⁰;g) S(O)_mR¹⁰;

h) галоген;

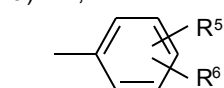
i) OH;

j) N₃;k) NH₂;

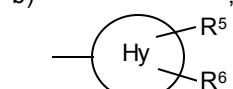
l) SH;

де R³ не є OH, галогеном, C₁-C₆-алкілію або C₁-C₆-алкокси, якщо R² являє собою феніл-C₁-C₄-алкіл, і фенільний радикал має C₁-C₆-алкілсульфанільний, C₁-C₆-алкілсульфінільний або C₁-C₆-алкілсульфонільний замісник;R⁴ являє собою H або фізіологічно відщеплювану групу,R⁵ і R⁶, які можуть бути однаковими або різними, являють собою H, галоген, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкіл, галоген-C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілсульфаніл, NH₂, C₁-C₆-алкіламіно або ді-C₁-C₆-алкіламіно;R⁷ являє собою R⁴, C₁-C₆-алкіл або бензил;R¹⁰ має одне з наступних значень:

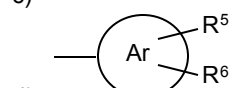
а) A-B;



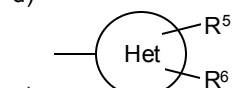
b)



с)



d)



е)

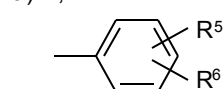
f) C₁-C₆-алкіл, який заміщений 2 або 3 фенільними групами;

g) трифторметил;

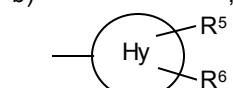
A являє собою лінійний або розгалужений C₁-C₆-алкілен, C₂-C₆-алкенілен або C₃-алкінілен;

B вибраний з групи, що включає

а) H;



b)



с)



d)



е)

f) OC₁-C₆-алкіл;

g) $NR^{11}R^{12}$;

h) OH;

i) галоген;

j) C_1-C_6 -алкілсульфаніл;

R^{11} і R^{12} , які можуть бути однаковими або різними, являють собою H, C_1-C_6 -алкіл або феніл;

Hу являє собою 3-10-членний неароматичний, моно-, бі- або трициклічний карбоцикл, який може бути або може не бути конденсований з бензольним кільцем;

Ar являє собою 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл, який має 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з O, S і N, і який може бути або може не бути конденсований з бензольним кільцем;

Het являє собою 5- або 6-членний неароматичний гетероцикл, який має 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з O, S і N, який може бути або може не бути конденсований з бензольним кільцем, і який може бути або може не бути містчковим біциклічним або трициклічним;

m дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5.

або його таутомери, оптичні ізомери або фізіологічно прийнятні солі.

2. Сполука за п.1 формули I,

де

R^1 являє собою C_1-C_6 -алкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл або арил, який може бути незаміщеним або заміщеним атомом галогену;

R^2 вибраний з групи, що включає

a) арил- C_1-C_4 -алкіл, де арильний радикал може мати один, два або три замісники, незалежно один від одного вибрані з групи, що включає C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкокси, галоген, C_1-C_6 -алкілсульфаніл, C_1-C_6 -алкілсульфініл, C_1-C_6 -алкілсульфоніл і гідроксил, і

b) C_1-C_6 -алкіл, який є незаміщеним або заміщеним CN або галогеном;

c) C_3-C_7 -циклоалкіл;

R^3 вибраний з групи, що включає

a) NR^4COR^{10} ;

b) NR^4COR^{10} ;

c) галоген;

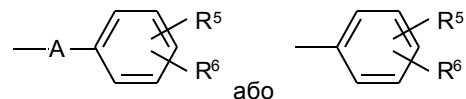
d) C_1-C_6 -алкокси;

e) C_1-C_6 -алкілтіо;

де R^3 не є OH, галогеном, C_1-C_6 -алкілтіо або C_1-C_6 -алкокси, якщо R^2 являє собою феніл- C_1-C_4 -алкіл, де фенільний радикал містить C_1-C_6 -алкілсульфанільний, C_1-C_6 -алкілсульфінільний або C_1-C_6 -алкілсульфонільний замісник;

R^4 являє собою H;

R^{10} являє собою



або, якщо R^3 являє собою NR^4COR^{10} , являє собою R^8

R^5 і R^6 , які можуть бути однаковими або різними, являють собою H, галоген, C_1-C_6 -алкокси або C_1-C_6 -алкіл;

R^7 являє собою H, C_1-C_6 -алкіл або бензил;

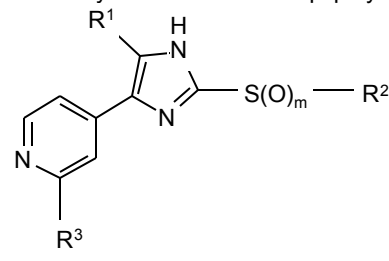
R^8 являє собою C_1-C_4 -алкіл, C_3-C_6 -циклоалкіл або феніл, де фенільна група може мати один або два

замісники, незалежно один від одного вибрані з групи, що включає C_1-C_4 -алкіл, C_1-C_4 -алкокси і галоген;

A являє собою лінійний або розгалужений C_1-C_6 -алкілен, C_1-C_6 -алкінілен або C_3 -алкінілен, і m дорівнює 0, 1 або 2,

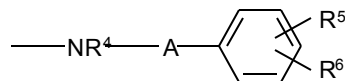
або її таутомер, оптичний ізомер або фізіологічно прийнятна сіль.

3. Сполука за п.1 або п. 2 формули Ia



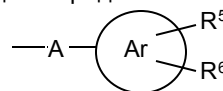
де R^1 , R^2 , R^3 і m є такими, як визначено в п.1.

4. Сполука за п.1 або п. 2, де R^3 являє собою



де A, R^5 і R^6 є такими, як визначено в п.1.

5. Сполука за п.1, формули I, де R^{10} являє собою один з представлених нижче радикалів



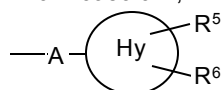
a)

де Ar являє собою 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл, який містить гетероатом, вибраний, з групи, що включає N, O і S; A являє собою C_1-C_3 -алкілен, і R^5 і R^6 являють собою H;



b)

де Het являє собою 5- або 6-членний неароматичний гетероцикл, який містить O або N гетероатом; A являє собою C_1-C_3 -алкілен, і R^5 і R^6 являють собою H;



c)

де A являє собою C_1-C_3 -алкілен, і R^5 і R^6 являють собою H, і Hу являє собою циклопентил або циклогексил;

d) циклопентил або циклогексил;

e) феніл- C_1-C_6 -алкіл;

f) C_2-C_6 -алкеніл, який заміщений фенілом і

d) C_1-C_6 -алкіл, який заміщений двома фенільними групами.

6. Сполука за п.1, формули I, де R^{10} являє собою A-B, і B вибраний з групи, що складається з $NR^{11}R^{12}$, OC_1-C_6 -алкілу і OH, і A, R^{11} і R^{12} є такими, як визначено в п.1.

7. Сполука за п.1, формули I, де R^3 являє собою NR^4COR^{10} , де R^{10} вибраний з групи, що включає -O- C_1-C_4 -алкілфеніл, феніл і C_2-C_6 -алкеніл, який заміщений фенілом.

8. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де A являє собою C_1-C_2 -алкілен.

9. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де A являє собою етиліден.

10. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^5 і R^6 являють собою H.

11. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^1 являє собою галогензаміщений фенол, CF_3 -заміщений фенол або C_1 - C_6 -алкілзаміщений фенол.

12. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^2 являє собою бензил або C_1 - C_6 -алкіл.

13. Фармацевтична композиція, яка містить принаймні одну сполуку за будь-яким з пп. 1-12, якщо це прийнятно, разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями і/або допоміжними домішками.

14. Застосування принаймні однієї сполуки за будь-яким з пп. 1-12 при одержанні фармацевтичної композиції для лікування порушень, пов'язаних з порушенням імунної системи.

15. Спосіб лікування порушень, пов'язаних з порушенням імунної системи, який відрізняється тим, що достатню для надання імуномодуючої дії і/або для інгібування вивільнення цитокінів кількість сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-12 вводять потребуючому такого лікування пацієнту.

Даний винахід відноситься до 2-тіозаміщених похідних імідазолу, що володіють імуномодуючою та інгібуючою вивільнення цитокіну дією, до фармацевтичних композицій, що включають дані сполуки, і їх застосування у фармацевтиці.

Фармакологічно активні сполуки імідазолу з протизапальною активністю вже відомі. Так, серед інших, сполуки, що мають 4,5-ді(гетеро)арилімідазолні фрагменти, були досліджені більш детально і була описана їх різна фармацевтична дія. Також відомі сполуки, які є заміненими у 2-положенні. У [патенті США 4585771] описані похідні 4,5-дифенілімідазолу, які замінені у 2-положенні піроліліним, індоліліним, імідазоліліним або тіазоліліним радикалом, і які володіють протизапальною і протиалергічною активністю. У [патентах США 4461770, 4528298 і 4584310 (EP 004648A)] описані похідні 4-(5-арил)-5-(4-гетероарил)імідазолу, які замінені у 2-положенні по тіо-, сульфінільній або сульфонільній групі заміненим або незаміненим аліфатичним вуглеводнем, і які, крім іншого, володіють протизапальною дією. Сполуки імідазолу, що володіють імуномодуючою та інгібуючою вивільнення цитокіну дією, описані у [WO 02/066458, WO 02/076951 і DE 1022103]. Крім того, у [WO 96/03387, EP 005545 (US 4440776, 4355039, 4269847), EP 236628 (патент США 4686231), патенті Німеччини 3504678, патенті США 4190666, патенті США 4402960 і патенті США 4585771] описані похідні імідазолу, що володіють протизапальною дією. У [патентах EP 372445 (патент США 5318984; патент США 5166214) і патенті США 5364875] описані сполуки імідазолу, що володіють антигіперхолестеринемічною активністю.

[Патент WO 00/17-192 (патент Німеччини 19842833)] відноситься до похідних 4-гетероарил-5-фенілімідазолу, які замінені у 2-положенні фенолалкілтіо групою. Дані сполуки діють як протизапальні сполуки та інгібітори вивільнення цитокіну. У [WO 99/03837 і WO 93/14081] описані 2-заміщені імідазоли, які інгібують синтез ряду запальних цитокінів. Сполуки, описані у [WO 93/14081], мають у 2-положенні приєднаний через атом сірки фосфоровмісний замісник або арильний або гетероарильний замісник. У [WO 91/10662 і WO 91/13876] описані похідні імідазолу, які інгібують трансферазу ацил-коензим

A:холестерин O-ацил і зв'язування тромбоксану TxA_2 . У [WO 95/00501] описані похідні імідазолу, які можна використати як інгібітори циклооксигенази.

У [J.MecLCherru, 1996, 39, 3927-37], описані сполуки, що володіють 5-ліпоксигеназа- і циклооксигеназа-інгібуючою дією, 2-(4-метилсульфінілфеніл)-4-(4-фторфеніл-5-(пірид-4-ил)імідазол, також що володіє цитоксин-інгібуючою дією.

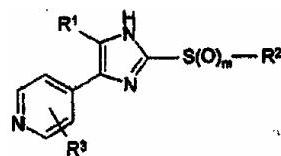
Крім того, 2-тіозаміщені похідні імідазолу описані в [патенті Японії 01-040467, патенті Росії 1415725, Acta Chim., 1969, 61-77, J. Pract. Chem., 1972, 314, 785-792 і патенті Німеччини 10114775, Indian J. Chem., Sect. B, 1983, 22B(3), 268-269, Bioorganic & Medical Chem. Lett., Vol.5, No. 2, 177-180, 1995, Phosphorus Sulfur 1988, 35(1-2), 83-88, Arch. Biochem. Biophys., Vol. 297, 258-164, 1992, J. Med. Chem. 1995, 38, 1067-1083, Helv.Chim.Acta 82, 1999, 290-296, Helv. Chim.Acta 81, 1998, 1585-1595].

Незважаючи на те, що відомі численні сполуки, все ще зберігається необхідність у сполуках, що володіють протизапальною дією, які інгібують вивільнення цитокіну.

Задачею даного винаходу є розробка таких сполук.

Несподівано було встановлено, що деякі 2-заміщені похідні імідазолу володіють високою імуномодуючою і/або інгібуючою вивільнення цитокіну активністю.

Відповідно, даний винахід відноситься до 2-тіозаміщених похідних імідазолу формули I



де

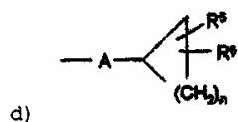
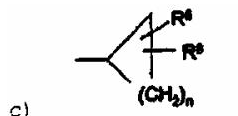
R^1 являє собою C_1 - C_6 -алкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл або арил, який є незаміненим або заміненим атомом галогену, C_1 - C_6 -алкілом або галоген- C_1 - C_6 -алкілом;

R^2 вибраний з групи, що включає

а) арил- C_1 - C_4 -алкіл, де арильний радикал може мати один, два або три замісники, незалежно один від одного вибрані з групи, що

складається з C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-алкокси, галогену, C₁-C₆-алкілсульфанілу, C₁-C₆-алкілсульфінілу, C₁-C₆-алкілсульфонілу і гідроксилу, і

b) C₁-C₆-алкіл, який є незаміщеним або заміщеним CN або галогеном;



R³ вибраний з групи, що включає

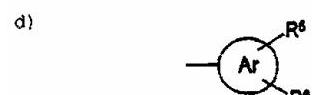
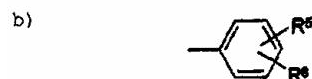
- a) NR⁴R¹⁰;
- b) NR⁷COR¹⁰;
- c) NR⁷COOR¹⁰;
- d) NR⁷CONR⁷R¹⁰;
- e) NR⁷CONR⁷COR¹⁰;
- f) OR¹⁰;
- q) S(O)_mR¹⁰;
- h) галоген;
- i) OH;
- j) N₃;
- k) NH₂;
- l) SH;

де R³ не є OH, галогеном, C₁-C₆-алкілію або C₁-C₆-алкокси, якщо R² являє собою феніл-C₁-C₄-алкіл, і фенільний радикал має C₁-C₆-алкілсульфанільний, C₁-C₆-алкілсульфінільний або C₁-C₆-алкілсульфонільний замісник;

R⁴ являє собою H або фізіологічно відщеплювану групу,

R⁵ і R⁶, які можуть бути однаковими або різними, являють собою H, галоген, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкш, галоген-C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілсульфаніл, NH₂, C₁-C₆-алкіламіно або ді-C₁-C₆-алкіламіно;

R⁷ являє собою R⁴, C₁-C₆-алкіл або бензил; R¹⁰ має одне з наступних значень:

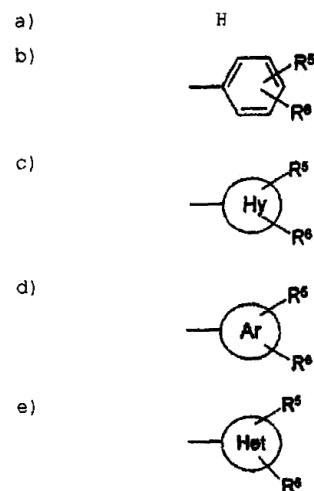


f) C₁-C₆-алкіл, який заміщений 2 або 3 фенільними групами;

g) трифторметил (зокрема, якщо R³ являє собою один з радикалів b)-f)).

А являє собою лінійний або розгалужений C₁-C₆-алкілен, C₂-C₆-алкенілен або C₃-алкінілен;

В вибраний з групи, що включає



f) OC₁-C₆-алкіл;

g) NR¹¹R¹²;

h) OH;

i) галоген;

j) C₁-C₆-алкілсульфаніл;

R¹¹ і R¹², які можуть бути однаковими або різними, являють собою H, C₁-C₆-алкіл або феніл;

Ну являє собою 3-10-членний неароматичний, моно-, бі- або трициклічний карбоцикл, який може бути або може не бути конденсований з бензольним кільцем;

Ar являє собою 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл, який має 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з O, S і N, і який може бути або може не бути конденсований з бензольним кільцем;

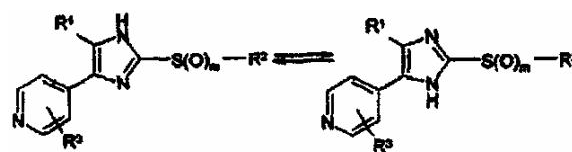
Het являє собою 5- або 6-членний неароматичний гетероцикл, який має 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з O, S і M, який може бути або може не бути конденсований з бензольним кільцем, і який може бути або може не бути місточковим біциклічним або трициклічним;

m дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5

і їх таутомерів, оптичних ізомерів і фізіологічно прийнятих солей.

Якщо сполуки згідно з винаходом мають центри асиметрії, в об'єм винаходу входять як рацемати, так і оптичні ізомери (енантіомери, діастереомери). Для сполук згідно з винаходом можливе існування наступної таутомерної рівноваги:



Даний винахід охоплює обидві таутомерні форми.

Винахід також охоплює фізіологічно прийнятні солі сполук формули I. В даному випадку вони зокрема являють собою кислотно-адитивні солі. Для одержання кислотно-адитивних солей використовують неорганічні кислоти, такі як хлористоводнева кислота, сірчана кислота або фосфорна кислота, або органічні кислоти, така як винна кислота, лимонна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, яблучна кислота, мигдалева кислота, аскорбінова кислота, глюконова кислота і тому подібні.

Термін «алкіл» (також в поєднанні з іншими групами, такими як фенілалкіл, алкілсульфоніл, алкокси і т.д.) охоплює лінійні і розгалужені алкільні групи, що мають від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів вуглецю, такі як метил, етил, n- і ізопропіл, n-, ізо- і трет-бутил, n-пентил, ізоаміл, неопентил і n-гексил. Відповідно, це застосовується до терміну «C₁-C₆-алкілен».

Термін «карбоцикл» охоплює насичені або ненасичені неароматичні моноциклічні, біциклічні і трициклічні вуглеводні. Вуглеводні можуть бути конденсовані з одним або двома бензольними кільцями. Моноциклічні вуглеводні являють собою C₃-C₆-циклоалкіл, такі як циклопропіл, циклопентил, циклогексил. Прикладами бі- і трициклічних вуглеводнів і бензоконденсованих карбоциклів є інданіл, декалініл, тетралініл, флуореніл, дигідроантраценіл, дибензосубереніл, норборніл або адамантил. Прикладами заміщених карбоциклів є метилциклопропіл або метилциклогексил. Перевага віддається незаміщеним радикалам.

Термін «арил» охоплює ароматичні кільцеві системи, такі як феніл або нафтил. Термін «галоген» означає атом фтору, хлору, броду або йоду, зокрема, атом фтору або атом хлору.

Термін «галоген-C₁-C₆-алкіл» охоплює моно- і полігалогеновані лінійні і розгалужені алкільні групи, що мають від 1 до 6 і, зокрема, від 1 до 4 атомів вуглецю. Переважно присутні 1, 2, 3, 4 або 5 атомів галогену.

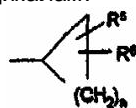
Переважаючими атомами галогену є F і Cl. Прикладами галоген-C₁-C₆-алкілу є -CH₂Cl, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CCl₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃ і CF₂CF₃. Переважним є CF₃.

Фізіологічно відщеплювана група являє собою групу, яка може відщеплюватись від залишку молекули при фізіологічних умовах, ферментативно або хімічно. Прикладами є -COR¹⁴, -CO₂R¹⁴, -CONH₂, -CONHR¹⁴, -CHR¹⁶-OR¹⁴, -CHR¹⁶-O-COR¹⁴, -COC(R¹⁶)₂-OH, -COR¹⁵, SO₂R¹⁵ і -SO₂R¹⁴, де R¹⁴ являє собою C₁-C₆-алкіл або CF₃, R¹⁵ являє собою феніл або толіл (зокрема p-толіл), і R¹⁶ являє собою H або C₁-C₆-алкіл.

Ароматичний 5- або 6-членний гетероцикл зокрема являє собою незаміщений (R⁵, R⁶=H) або заміщений 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 2- або 3-тієніл, 2- або 3-фурил, тіазоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, триазоліл або піримідил. Переважними замісниками є одна або дві групи, незалежно одна від одної вибрані з групи, що включає галоген, зокрема Cl, і C₁-C₆-алкіл. Замісник(и) приєднані до атома вуглецю або

атома азоту ароматичного радикалу. Переважними є незаміщені радикали. Прикладами заміщених радикалів є хлортієніл, зокрема 5-хлорфур-2-ил, прикладами конденсованих радикалів є бензофураніл, бензотіазоліл і бензотіофен.

Неароматичний 5- або 6-членний гетероцикл може бути насиченим або ненасиченим. Переважно це незаміщений або заміщений тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, піролідініл, N-метилпіролідініл, N-етилпіролідініл, піперазиніл або морфолініл, де гетероцикл може бути приєднаний через гетероатом азоту або кільцевий атом вуглецю, або може бути заміщеним. Переважними замісниками є один або два радикали, незалежно один від одного вибрані з групи, що включає галоген, зокрема Cl, і C₁-C₆-алкіл. Перевага віддається незаміщеним радикалам.



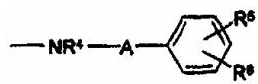
являє собою заміщений або незаміщений циклопропіл, циклобутил, циклогептил і, зокрема, циклопентил і циклогексил. R⁵ і R⁶ переважно, незалежно один від одного, являють собою H, галоген або C₁-C₆-алкіл. Прикладами заміщених циклоалкільних груп є метилциклопропіл або метилциклогексил. Перевага віддається незаміщеним радикалам.

Феніл-C₁-C₄-алкіл являє собою, зокрема, бензил, 1-фенілетил або 2-фенілетил.

R¹ переважно являє собою фенільний радикал і, зокрема, галоген-, CF₃- або C₁-C₆-алкіл-заміщений фенільний радикал, при цьому особливо переважним є фторзаміщений фенільний радикал. Замісник переважно знаходиться в 3- і, зокрема, в 4-положенні. Прикладами заміщених фенільних радикалів є 4-фторфеніл, 2,4-дифторфеніл, 3-трифторметил, 3-толіл або 3-хлорфеніл.

R² переважно являє собою бензильний, C₃-C₆-циклоалкільний, C₄-C₇-метилциклоалкільний або C₁-C₆-алкільний радикал, де фенільна група в бензильному радикалі може бути заміщеною, як указано вище. Переважними замісниками фенільної групи в бензильному радикалі є C₁-C₆-алкілсульфаніл, C₁-C₆-алкілсульфініл і C₁-C₆-алкілсульфоніл. Прикладами R² є CH₃, CH₃CH₂, (CH₃)₂CH, CH₂CN, CH₂CF₃, CF₃ і циклопропіл.

R³ переважно являє собою радикал формули



де R⁴, R⁵ і R⁶, а також A є такими, як визначено вище. R⁵ і R⁶ переважно являють собою H, метил, метокси або хлор. Якщо фенільне кільце в даній групі є заміщеним, радикали R⁵ і R⁶ переважно розташовані в 3- і/або 4-положенні.

Крім того, R³ переважно являє собою

а) NR⁴R¹⁰, де R¹⁰ являє собою циклопропіл, циклопропілметил, циклопентил, циклогексил або циклогептил;

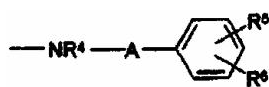
b) NR^4R^{10} , де R^{10} являє собою $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл, зокрема, метил, етил або ізопропіл, або являє собою 3,3-дифенілпропіл або 1,3-дифенілпроп-2-іл;

с) NR^4R^{10} , де R^{10} являє собою A-B, і B являє собою OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ або феніл;

d) $\text{NR}^7\text{COR}^{10}$, де R^{10} являє собою A-B, і B являє собою феніл;

e) $\text{NR}^7\text{COR}^{10}$, де R^{10} являє собою $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл. A переважно являє собою $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілен і, зокрема, етиліден.

Особливо переважним варіантом здійснення є сполуки формули I, в якій R^1 являє собою 4-фторфеніл, R^2 являє собою $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл або бензил, де фенільна група в бензильному радикалі може бути заміщеною, як указано вище; R^3 являє собою радикал формули



де R^4 , R^5 і R^6 , а також A є такими, як визначено вище, і m дорівнює 0.

Наступним переважним варіантом здійснення є сполуки формули I, в якій R^2 являє собою $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл, зокрема метил, і R^1 являє собою галогенфеніл або галоген- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілфеніл, зокрема, 4-фторфеніл, 2,4-дифторфеніл, 4-трифторметилфеніл або 3-трифторметилфеніл. Далі R^3 переважно являє собою групи, визначені нижче:

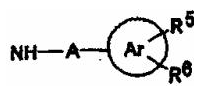
a) галоген, зокрема F або Cl;

b) OH або $\text{OC}_1\text{-C}_6$ -алкіл, зокрема метокси і ізопропокси,

c) феніламіно;

d) феніл- або нафтил- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -аміно, де фенільна група може бути заміщена 1 або 2 галогенами, зокрема F або Cl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси або $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілом. Аміногрупа додатково може бути заміщена $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілом. Прикладами таких радикалів є бензиламіно, 4-метоксибензиламіно, 4-метилбензиламіно, 4-хлорбензиламіно, 3,4-дихлорбензиламіно, 2-фенілетиламіно, 1-фенілетиламіно, 1-нафт-1-ил-аміно, 1-нафт-2-иламіно; 1-фенілпроп-3-іламіно, 3-фенілпропіламіно, 1-(4-ізобутилфеніл)етиламіно;

e)



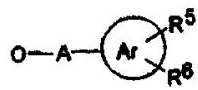
де A являє собою $\text{C}_1\text{-C}_2$ -алкілен, R^5 і R^6 являють собою H, і



являє собою тієніл, фурил, 2-, 3- або 4-піридил, тіазоліл, оксазоліл,

бензотіофеніл або бензофураніл, де гетероциклічні радикали можуть бути заміщені галогеном, зокрема F або Cl, або $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілом.

f)



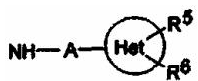
де A, R^5 , R^6 і



є такими, як визначено в пункті e).

g) $\text{NH-C}_1\text{-C}_6$ -алкіл, який заміщений 2 або 3 фенільними групами, наприклад, 3,3-дифенілпропіламіно, 1,3-дифенілпроп-2-іламіно;

h)

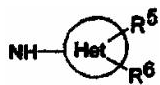


де A являє собою $\text{C}_1\text{-C}_2$ -алкілен, R^5 і R^6 являють собою H, і



являє собою тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, піролідін, N-метил або N-етилпіролідін;

i)



де R^5 , R^6 і



є такими, як визначено в пункті h);

j) -NHCOOR^{10} , де R^{10} являє собою $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкіл;

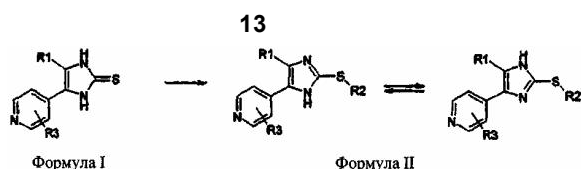
k) -NH-CO-NHR^{10} , де R^{10} являє собою $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкіл;

l) NH-COR^{10} , де R^{10} являє собою $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкіл- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкіл, наприклад, цикlopентилметил, циклогексилметил;

m) NHCONHCO феніл;

n) $\text{-A-C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкіл, де A являє собою $\text{C}_1\text{-C}_2$ -алкілен, наприклад, цикlopентилметиламіно, циклогексилметиламіно.

Сполуки згідно з винаходом можуть бути одержані відповідним чином згідно зі способами, описаними в даній галузі і вказаними на початку даного опису, зокрема, у [WO 00/17192]. Встановлено, що особливо відповідним є спосіб одержання згідно з наступним двостадійним способом. На першій стадії спочатку одержують заміщений імідазол-2-іон формули II. На другій стадії його піддають взаємодії таким чином, що одержують 2-тіозаміщені похідні імідазолу формули I з введенням необхідного замісника R^2 .



І) Одержання імідазол-2-тіону

Імідазол-2-тіони, де $R^3 = \text{H}$, галоген (Br, Cl, F), О-алкіл або S-алкіл, одержують згідно зі способами А або В. Як приклад, спосіб А проілюстрований для сполук, в яких R^1 являє собою 4-фторфеніл, і R^3 являє собою H; спосіб В проілюстрований для сполук, в яких R^1 являє собою 4-фторфеніл, і R^3 являє собою Cl, (25a), F (25b) або О-алкіл (25c, 25d). Номери в дужках відносяться до номерів прикладів. 2-Тіозаміщені похідні імідазолу, де $R^3 = \text{NR}^4\text{R}^{10}$ одержують не з відповідних імідазол-2-тіонів, де $R^3 = \text{NR}^4\text{R}^{10}$, а іншим чином згідно зі способом С. 2-Тіозаміщені похідні імідазолу, де R^3 — алкіл або S-алкіл, можуть бути одержані як згідно зі способом С, так і згідно зі способом В.

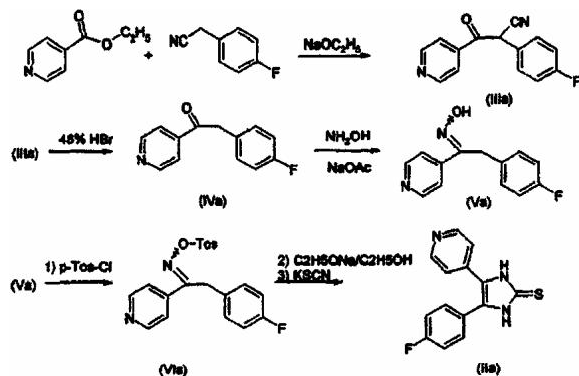
Спосіб А

Синтез заміщених імідазол-2-тіонів, де R^3 являє собою H, проводять відповідно до реакційного шляху за схемою 1 з використанням ізонікотинату і 4-фторфеніоацетонітрилу як вихідних речовин.

Вихідні речовини перетворюють в процесі реакції конденсації за допомогою металевого натрію в спирті, наприклад, етанолі, в 2-ціано-2-(4-фторфеніл)-1-(4-піридил)етанон (IIa). Ціаногрупу потім видаляють гідролізом, наприклад, з використанням бромистоводневої кислоти, і декарбоксилуванням, одержуючи 2-(4-фторфеніл)-1-(4-піридил)етанон (IVa). На наступній стадії IVa перетворюють обробкою сумішшю хлориду амонію/ацетату натрію в спиртовому розчиннику, такому як метанол, в оксим (Va). Взаємодією з p-толуолсульфонілхлоридом в піридині останній перетворюють в тозилат (Via). З тозилату одержують тіонову сполуку (IIa) обробкою етоксидом натрію і взаємодією проміжного азирену, що утворюється з тiocіанатом калію.

Схема 1

Синтез тіонів згідно з винаходом згідно зі способом А



Спосіб В

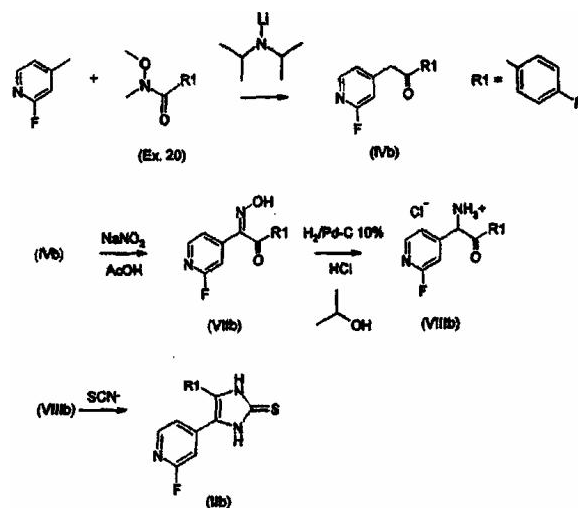
Одержання сполук згідно з винаходом, в яких піридиновий радикал має галогеновий, О-алкільний або S-алкільний замісник проводять

80718

14

згідно зі схемою 2 через відповідні 2-галогенпіридилзаміщені імідазолтіони (спосіб В). Одержання даних імідазолтіонів проілюстроване з використанням як прикладу 2-фторзаміщеної піридинові сполуки ($R^3 = 2\text{-F}$), де $R^1 = \text{п-фторфеніл}$. Імідазолтіони, що містять в положенні 4 алкільний і циклоалкільний радикали ($R^1 = \text{C}_1\text{-C}_4\text{-алікл}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкіл}$) одержують аналогічним чином, виходячи з відповідним чином заміщених 2-фтор-у-піколін кетонів.

Схема 2



γ -Піколін ($R^3 = \text{H}$) і галоген- ($R^3 = \text{F}$, Cl, Br, I), метокси- ($R^3 = \text{OCH}_3$) і метилтіо- ($R^3 = \text{SCH}_3$) заміщені γ -піколіни піддають введенню літію за γ -метильною групою за відсутності вологи в розчинниках, відповідних для цієї мети, таких як вуглеводні, прості ефіри і їх суміші (наприклад, гексан, тетрагідрофуран, етиленгліколь, диметилловий ефір) з використанням діізопропіламіду літію (LDA), а потім конденсують з придатними похідними карбонових кислот ($R^1\text{-COOR}$, $R^1\text{-CONR}_2$, $R^1\text{-CN}$). Встановлено, що в цьому випадку особливо придатними є аміді N,O-диметилгідроксиламіну ($R^1\text{-CONCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 20). З використанням нітритів і основ, наприклад суміші амілінітрил/метоксид натрію, або з використанням нітриту лужного металу і кислоти, γ -піколілкетони (IVb), що утворюються, нітروزують в γ -піколільне положення. Встановлено, що особливо зручною є взаємодія γ -піколілкетону, розчиненого в крижаній оцтовій кислоті, з водним розчином нітриту, натрію. В процесі реакції нітрозокетони повністю перетворюються в таутомерні оксими кетонів (VIIb).

Оксими кетонів відновлюють в спиртовому розчині у присутності водню і мінеральних кислот, наприклад, HCl, з використанням паладію-на-вугіллі, одержуючи амонієві солі амінокетонів (VIIIb) (23b).

Альтернативно, інші оксими кетонів можуть бути відновлені в спиртовому розчині у присутності мінеральних кислот, наприклад, H_2SO_4 , з використанням цинкового пилу, з одержанням відповідних амонієвих кетонів (23f).

Дані амонієві кетони дають, після дії тiocіанатів лужних металів, наприклад, тiocіанату

калію, в сухому диметилформаміді (ДМФ) при кипінні зі зворотним холодильником, імідазолтїони формули IIb, де $R^3 = F, Cl, Br, O\text{-алкіл}$ або $S\text{-алкіл}$, у вигляді жовтих твердих речовин (24b).

Одержання сполук згідно з винаходом, в яких піридиновий радикал містить або простий ефірний ($R^3 = OR^{10}$), тіоефірний ($R^3 = SR^{10}$), або аміно ($R^3 = NR^4R^{10}$) замісник, здійснюють згідно зі схемою 4 або схемою 5 через відповідні 2-галогенпіридил-заміщені імідазолтїони (спосіб С, див. нижче).

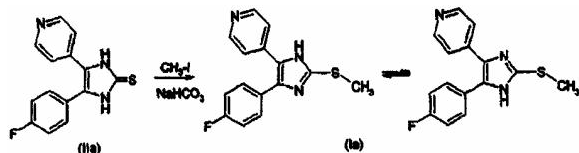
2) Одержання 2-тіоімідазольних сполук

Сполуки 2-імідазолтїону формули II, одержані згідно зі способом А або В шляхом заміщення атома сірки у 2-положенні, перетворюють в сполуки формули I згідно з винаходом. Заміщення, як ілюстративно показано для деяких сполук на схемі 3, проводять звичайним чином з використанням реакції нуклеофільного заміщення. У цьому випадку сполуки IIa або IIb піддають взаємодії з R^2-X в інертному полярному розчиннику, такому як спирт. X являє собою групу, що легко замінюється, таку як Hal , зокрема Cl, Br, I , метилсульфоніл, тозил і т.д. Відповідні способи відомі фахівцям в даній галузі і описані, наприклад, у [WO 00/17192, EP 0372445 і патенті США 4440776]. Сполуки R^2-X є відомими або можуть бути одержані відомими способами, як описано, наприклад, у [WO 00/17192].

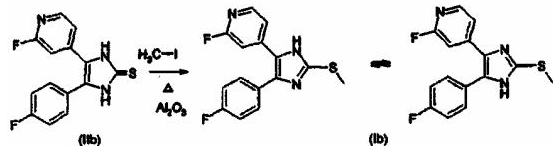
Схема 3

3. Заміщення сірки алкілгалогенідами і арилгалогенідами або спиртовими сульфонатами.

3.1.



3.2.



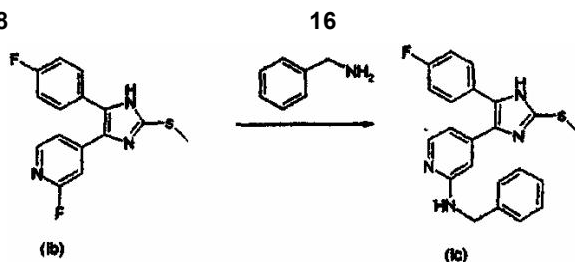
Спосіб С

Сполуки згідно з винаходом, в яких R^3 являє собою аміно замісник ($R^3 = NR^4R^{10}$), одержують з 2-тіоімідазолів з використанням 4(5)-(2-галогенпіридин-4-іл) заміщення. Спосіб (спосіб С) проілюстрований на схемі 4 з використанням як прикладу 2-бензиламіно ($R^3 = NH-CH_2-Ph$), де $R^1 = p\text{-фторфеніл}$.

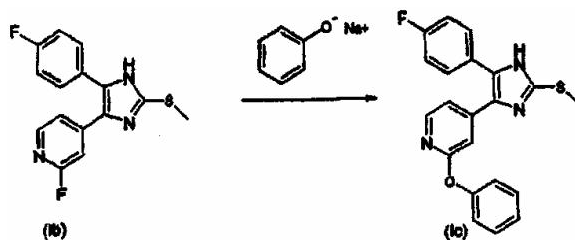
Вихідні речовини (Ib) можуть бути одержані описаним вище способом.

Схема 4

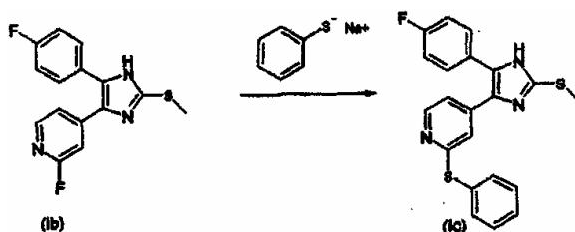
4.1. 4-(2-Амінопіридин-4-іл)-заміщені 2-тіоімідазоли



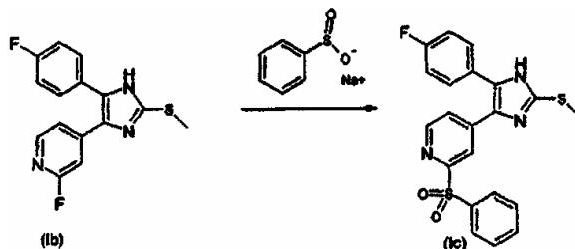
4.2. 4-(2-Арилоксипіридин-4-іл)-заміщені 2-тіоімідазоли



4.3. 4-(2-Арилтіопіридин-4-іл)-заміщені 2-тіоімідазоли



4.4. 4-(2-Арилсульфонілпіридин-4-іл)-заміщені 2-тіоімідазоли



Доцільно проводити реакцію в аміні, що розглядається, який переважно використовують в кількості від 5 до 20 мольних еквівалентів на мольний еквівалент сполуки (Ib). Температура реакції звичайно коливається від 100 до 200°C. За бажанням, також можливе використання інертного розчинника, такого як діоксан, диметилформамід, діетилацетамід, тетраетилсечовина, метилпіролідон і т.д., і відповідних допоміжних домішок, таких як карбонати лужних металів або галогеніди одновалентної міді (для нейтралізації кількості кислоти, що вивільняється, або для каталізу елімінування галогену).

Сполуки згідно з винаходом, в яких R^3 являє собою алкоксильний замісник або алкілтіо замісник ($R^3 = O-C_1-C_6\text{-алкіл}$, $S-C_1-C_6\text{-алкіл}$), можуть бути одержані не тільки способом В (виходячи з відповідним чином заміщених піколінів), але і

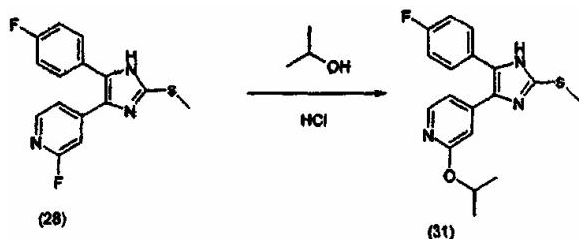
способом С, виходячи з 4(5)-(2-галогенпіридин-4-іл)-заміщених 2-тіоімідазолів.

Спосіб D

Сполуки згідно з винаходом, в яких R^3 являє собою алкоксильний замісник ($R^3 = O-C_1-C_6$ -алкіл), можуть бути одержані не тільки способом В або С, але також і способом D, виходячи з 4(5)-(2-галогенпіридин-4-іл)-заміщених 2-тіоімідазолів. Спосіб проілюстрований на схемі 5 з використанням як приклад 2-ізопропілоксипіридинових сполук ($R^3 = OCH(CH_3)_2$), де $R^1 = p$ -фторфеніл.

Вихідні речовини (Ib) можуть бути одержані описаним вище способом.

4-(2-Алкоксипіридин-4-іл)-заміщені 2-тіоімідазоли



Доцільно проводити реакцію в спирті, який переважно використовують в кількості від 5 до 20 мольних еквівалентів на мольний еквівалент сполуки (Ib), у випадку нижчих спиртів також аж до ста мольних еквівалентів, у присутності сильної кислоти, такої як HCl або трифтороцтова кислота, метансульфонова кислота і т.д. Температура реакції звичайно знаходиться в діапазоні температур кипіння нижчих спиртів, у випадку вищих спиртів в діапазоні від 100 до 200°C. Було встановлено, що вигідним є, наприклад, насичення спирту газоподібним HCl або повторне насичення в процесі реакції.

Альтернативно, заміщення фтору на алкоксильну групу у 2-положенні піридинільного замісника може бути здійснене на більш ранній стадії синтезу, наприклад, на стадії оксимів кетонів або амінокетонів. У таких випадках реакції протікають в умовах, порівнянних з умовами, щойно описаними для проміжної сполуки Ib (22c).

Способи E, F і G

Сполуки згідно з винаходом, в яких R^3 являє собою амідний замісник ($R^3 = NR^7COR^{10}$), по-перше, одержують з 4(5)-(2-галогенпіридин-4-іл)-заміщених 2-тіоімідазолів. Спосіб (спосіб E) проілюстрований на схемі 6.1 з використанням як прикладу 2-бензоїламід ($R^3 = NHCOPh$), $R^1 = p$ -фторфеніл. По-друге, після гідролізу амідів до аміно-заміщених ($R^3 = NR^7H$, NHR^{10}) 2-тіоімідазолів і їх повторного ацилювання або перетворення в аміди, сечовини і уретани, можуть бути одержані додаткові амідні замісники (спосіб F). Це проілюстровано на схемі 6.2. По-третє, 2-амінопіридинові сполуки-попередники можуть бути одержані з 4(5)-(2-галогенпіридин-4-ільних) сполук через 4(5)-(2-азидопіридин-4-ільні) сполуки (спосіб G). У такому варіанті галоген нуклеофільно заміщує азидом лужного металу, і азидну групу

перетворюють в аміногрупу способами відновлення, див. схему 6.3.

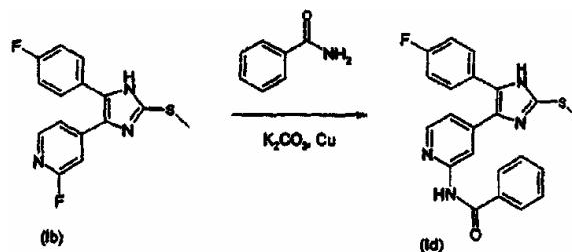
Спосіб H

Даний цікавий варіант також відкриває доступ до алкілованих амінів з альдегідних або кетонних сполук-попередників. Якщо перетворення азидогрупи в аміногрупу проводити в умовах гідрування з використанням каталізатора гідрування у присутності даних альдегідів і кетонів, одержують алкіловані аміни, де $R^3 = NH-CH_2-B$ або $NHCH(алкіл)-B$ (спосіб H, схема 6.4). Такий же результат одержують, коли азид розщеплюють фосфіном з одержанням фосфіміду, і дані іміди, одержані реакцією аза-Віттіга з альдегідом (або кетоном), відновлюють в аміни з використанням комплексних гідридів (спосіб H, схема 6.5).

Вихідні речовини (Ib) можуть бути одержані описаним вище способом.

Схема 6

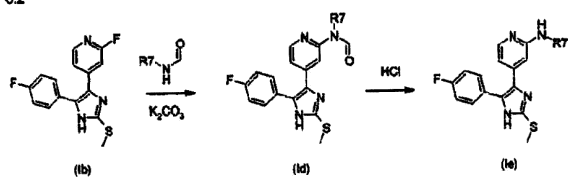
6.1. 4(2-Амідопіридин-4-іл)-заміщені 2-тіоімідазоли



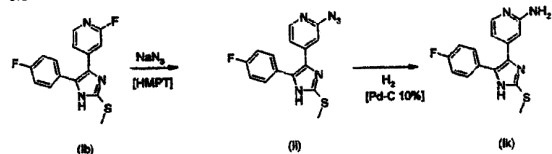
Доцільно проводити реакцію в аміді, що розглядається, який, переважно, використовують в кількості від 5 до 20 мольних еквівалентів на мольний еквівалент сполуки (Ib). Температура реакції звичайно коливається від 100 до 200°C. За бажання, також можливе використання інертного розчинника, такого як діоксан, диметилформамід, діетилацетамід, тетраетилсечовина, метилпіролідон і т.д., і відповідних допоміжних домішок, таких як карбонати лужних металів або галогеніди одновалентної міді (для нейтралізації кількості кислоти, що вивільняється, або для каталізу елімінування галогену).

2-Амінопіридинові сполуки можуть бути одержані з 2-амідоацилпіридинів шляхом гідролізу (6.2) або, крім того, заміщенням на азид у 2-фторзаміщених сполуках і подальшим відновленням 2-азидопіридинів (6.3), наприклад, гідруванням на паладій-на-вугіллі у спиртових розчинниках.

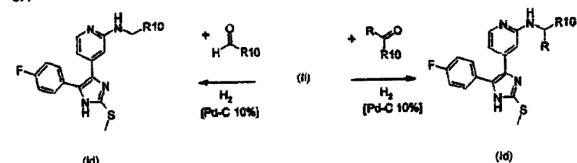
6.2



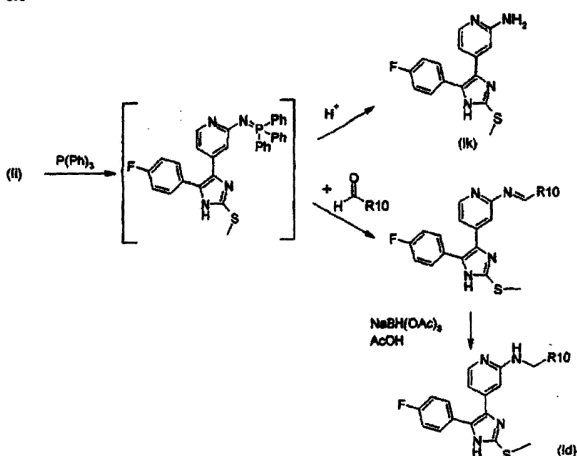
6.3



6.4



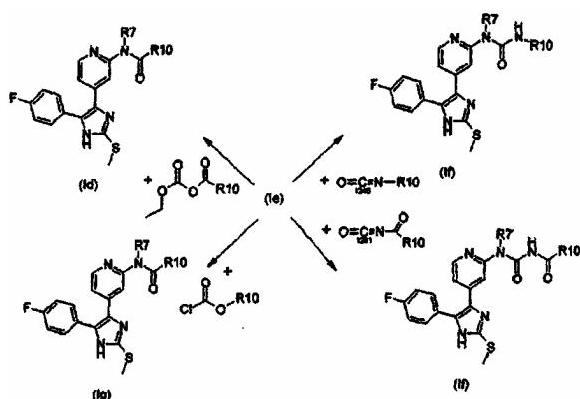
6.5



Можливі подальші перетворення одержаних амінів (1k, 1d) за допомогою одержання похідних (спосіб F). При цьому використовуються реакції амінів 1d і 1k як з англідами кислот, так і з хлорангідами кислот з одержанням додаткових амідів, а також реакції з хлорформіатними складними ефірами з одержанням уретанів, з ізоціанатами з одержанням сечовин і з ацилізоціанатами з одержанням ацилсечовин. Утворення даних похідних проілюстроване на схемі 7.

Схема 7

Перетворення амінів (1k, 1d) в амід, уретани і сечовини



Сполуки згідно з винаходом демонструють імуномодулюючу та інгібуючу вивільнення цитокіну активність *in vitro* і *in vivo*. Цитокіни являють собою білки, такі як TNF- α і IL- β , які відіграють важливу роль в численних запальних захворюваннях. У світлі їх інгібуючої вивільнення цитокіну дії, сполуки згідно з винаходом є придатними для лікування порушень, які пов'язані з розладом імунної системи. Вони є придатними, наприклад, для лікування аутоімунних захворювань, рака, ревматоїдного артриту, подагри, септичного шоку, остеопорозу, невропатичного болю, поширення ВІЛ, недоумства при ВІЛ, вірусного міокардиту, інсулін-залежного діабету, перидонтальних порушень, рестенозу, алопеції, зменшення кількості Т-клітин, пов'язаного з ВІЛ-інфекцією або СНІДом, псоріазу, гострого панкреатиту, реакцій відторгнення аlogenних трансплантатів, алергічної пневмонії, артеріосклерозу, розсіяного склерозу, кахексії, хвороби Альцгеймера, інсульту, приступів, виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника (ЗЗК), ішемії, застійної серцевої недостатності, легеневого фіброзу, гепатиту, гліобластоми, синдрому Гуйлайна-Барра, системного червоного вовчак, респіраторного дистрес-синдрому у дорослих (ARDS) і респіраторного дистрес-синдрому.

Сполуки згідно з винаходом можна вводити або як індивідуальні терапевтично активні сполуки, або у вигляді суміші з іншими терапевтично активними сполуками. Сполуки можна вводити самі по собі; однак, звичайно, їх вводять до складу лікарського засобу і вводять у вигляді фармацевтичних композицій, тобто у вигляді сумішей активних сполук з відповідними фармацевтичними носіями або розріджувачами. Сполуки або композиції можна вводити перорально або парентерально; переважно їх вводять у вигляді пероральних препаративних лікарських форм.

Тип фармацевтичної композиції або носія, або розріджувача залежить від бажаної форми введення. Пероральні композиції, наприклад, можуть бути представлені у вигляді таблеток або капсул і можуть включати в себе звичайні ексципієнти, такі як зв'язувальні речовини (наприклад, сироп, аравійська камедь, желатин, сорбіт, трагакант або полівінілпіролідон), наповнювачі (наприклад, лактоза, цукор, кукурудзяний крохмаль, фосфат кальцію, сорбіт або гліцерин), гліданти (наприклад, стеарат

магнію, тальк, поліетиленгліколь або діоксид кремнію), розпушувальні речовини (наприклад, крохмаль) або змочувальні агенти (наприклад, лаурилсульфат натрію). Рідкі пероральні препарати можуть мати вигляд водних або масляних суспензій, розчинів, емульсій, сиропів, еліксирів або спреїв і тому подібне. Вони також можуть являти собою сухий порошок, вологовміст якого відновлюють з використанням води або іншого відповідного носія. Такі рідкі препарати можуть включати звичайні домішки, наприклад, суспендуючі агенти, смакові агенти, розріджувачі або емульгатори. Для парентерального введення можливе застосування розчинів або суспензій зі звичайними фармацевтичними носіями.

Сполуки або композиції згідно з винаходом можна вводити ссавцям (людина або тварина) в дозі від приблизно 0,5мг до 100мг на кг масу тіла на добу. Їх можна вводити у вигляді однієї окремої дози або у вигляді множини доз. Спектр активності сполук як інгібіторів вивільнення цитокінів був досліджений з використанням наведеної нижче системи випробувань, як описано [C. Donat i S. Laufer в Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., 333, suppl.1, 1-40, 2000].

Випробування in vivo з використанням цільної крові людини

Речовину, що досліджується, додавали до зразків калій-EDTA цільної крові людини (по 400мкл кожний) і зразки заздалегідь інкубували в інкубаторі з CO₂ (5% CO₂; 95% насичене вологою повітря) при 37°C протягом 15 хвилин. Зразки потім стимулювали 1мкг/мл LPS (E.coli 026:B6) при 37°C в інкубаторі з CO₂ (5% CO₂; 95% насичене вологою повітря) протягом 4 годин. Реакцію зупиняли, вміщуючи зразки на лід, додаючи DPBS буфер і потім центрифугуючи при 1000g протягом 15 хвилин. Потім з використанням ELISA визначали кількість IL-1β і TNF-α в супернатанті плазми.

Тест in vitro з використанням PBMCs

1) Моноядерні клітини (PBMCs) з калій-EDTA цільної крові людини, розведеної 1:3, виділяли градієнтним за щільністю центрифугуванням (Histopaque®-1.077). Клітини промивали двічі буфером DPBS, повторно суспендували в макрофаговому середовищі SFM і доводили до числа клітин 1x10⁶клітин/мл.

Одержану суспензію PBMCs (зразок в кожному випадку 390мкл) і речовину, що досліджується заздалегідь інкубували при 37°C в інкубаторі з CO₂ (5% CO₂; 95% насичене вологою повітря) протягом 15 хвилин. Зразки потім стимулювали в кожному випадку 1мкг/мл LPS (E.coli 026:B6) при 37°C в інкубаторі з CO₂ (5% CO₂; 95% насичене вологою повітря) протягом 4 годин. Реакцію зупиняли, вміщуючи зразки на лід, додаючи DPBS буфер і потім центрифугуючи при 15880 g протягом 12 хвилин. Потім з використанням ELISA визначали кількість IL-1β і TNF-α в супернатанті плазми.

2) Кіназний аналіз

При 37°C мікротитрувальні планшети покривали протягом однієї години 50мкл розчину ATF2 (20мкг/мл). Планшети промивали три рази водою і в ямки додавали 50мкл кіназної суміші (50мМ трис-HCl, 10мМ MgCl₂, 10мМ β-

гліцеринфосфату, 10мкг/мл БСА, 1мМ DTT, 100мкл ATF, 100мМ Na₃VO₄, 10нг активованого р38α) у присутності або за відсутності інгібітору, і планшети інкубували при 37°C протягом 1 години. Планшети промивали три рази і потім інкубували з фосфор-ANP-2 антитілом протягом однієї години. Планшети ще раз тричі промивали і козячий IgG проти антитіл кролика, мічений лужною фосфатазою, додавали при 37°C і залишали на одну годину (для фіксації комплексу антитіло-фосфорильований білок/субстрат). Планшети тричі промивали і розчин лужна фосфатаза/субстрат (3мМ 4NPP, 50мМ NaHCO₃, 50мМ MgCl₂, 100мкл/ямку) додавали при 37°C і залишали на 1,5 години. Утворення 4-нітрофеноляту вимірювали при 405нМ з використанням рідера для мікротитрувальних планшетів. Розраховували величини IC₅₀.

Результати випробувань in vitro показані нижче в таблиці 1.

Результати випробувань

Сполука №	IC ₅₀ (мкМ) р 38	IC ₅₀ (мкМ) TNF-α	PBMCA IL-1β
25a		2,2	0,35
25b	3,8	2,8	0,30
25c	8,7	4,6	2,7
25d		1,9	0,15
25e		3,1	0,50
25f	0,65	0,63	0,108
25g	0,79	0,64	0,056
25h	0,83	0,67	0,085
25i	0,95	0,50	0,15
25j	0,70	0,72	0,23
25k	0,13	0,34	0,030
25l	0,24	0,35	0,031
25m	0,38	0,16	0,039
25n	0,34	0,17	0,041
25o	0,90	0,37	0,044
26a		60,0	1,8
26b	4,2	40,5	2,9
26c	1,42	3,2	0,20
26d	0,38	2,7	0,045
26e		21,0	0,18
27a		12,0	2,1
27b	9,3	6,9	2,45
27c	1,45	2,0	0,47
27d	0,27	0,91	0,040

Наведені нижче приклади ілюструють винахід, не обмежуючи його.

Приклад 1

a) 4-(4-Фторфеніл)-5-піридин-4-іл-1,3-дигідроімідазол-2-іон

2-(4-фторфеніл)-3-гідрокси-3-піридин-4-ілакрилонітрил (a1)

Суміш етилзонікотинату (75,8г; 0,5моль) і 4-фторфенілацетонітрилу (67,6г; 0,5моль) додавали краплями до розчину металевого натрію (17,3г; 0,7моль) в абсолютному етанолі (250мл). Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 15 хвилин. Потім реакційну суміш охолоджували на крижаній бані і додавали 600мл дистильованої води. Коли суміш підкислювали

концентрованою HCl (90мл), при pH 1 утворювався жовтий осад гідрохлориду а1. Осад відфільтровували, промивали H₂O і сушили при зниженому тиску над P₂O₅. Т. пл. 226°C.

2-(4-Фторфеніл)-1-піридин-4-ілетанон (а2)

Розчин а1 (40,6г; 0,15моль) в 48%-ній бромистоводневій кислоті (130мл) перемішували при кипінні зі зворотним холодильником протягом 19 годин. Суміш охолоджували на крижаній бані і одержаний осад (4-фторфенілоцтової кислоти) відфільтровували і промивали H₂O. Коли фільтрат нейтралізували водним аміаком (80мл), одержували а2 у вигляді темно-зеленого осаду, який відфільтровували, промивали H₂O і сушили при зниженому тиску над P₂O₅; світло-сірий/бежевий порошок. Т. пл. 215°C.

Оксим 2-(4-фторфеніл)-1-піридин-4-ілетанону (а3)

У суспензію а2 (21,5г; 0,1моль) в 50%-ному метанолі (350мл) вводили ацетат натрію (36,1г; 0,44моль) і гідрохлорид гідроксиламіну (22,0г; 0,32моль). Реакційну суміш перемішували при кипінні зі зворотним холодильником протягом 1 години. Коли прохолодний розчин охолоджували на крижаній бані, а3 одержували у вигляді бежевого осаду, який відфільтровували, промивали H₂O і сушили при зниженому тиску над P₂O₅.

Т. пл. 155°C.

О-[(4-Метилфеніл)сульфоніл]оксим 2-(4-фторфеніл)-1-піридин-4-ілетанону (а4)

В атмосфері аргону а3 (10,1г; 0,04моль) розчиняли в абсолютному піридині (50мл). Розчин охолоджували до 6°C і потроху з плином часу додавали толуолсульфохлорид (10,1г; 0,05моль). По закінченні додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Потім суміш виливали в 500мл крижаної води. Осад (а4) відфільтровували, промивали холодною H₂O і сушили в сушильній камері при 50°C. Т. пл. 201°C.

а) 4-(4-Фторфеніл)-5-піридин-4-іл-1,3-дигідроімідазол-2-тіон (1а)

В атмосфері аргону розчин а4 (10,0г; 0,03моль) в абсолютному етанолі (56мл) охолоджували до 5°C і додавали краплями свіжоприготований розчин металевого натрію (0,75г; 0,03моль) в абсолютному етанолі (30мл). Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 5 годин. Після додавання діетилового ефіру (500мл) перемішування продовжували протягом 30 хвилин. Осад (TosOH) відфільтровували і промивали діетиловим ефіром (4x50мл). Об'єднану ефірну фазу екстрагували 10% соляною кислотою (3x90мл). Водний екстракт концентрували приблизно до об'єму 40мл і додавали тіоціанат калію (5,0г; 0,05моль). Реакційну суміш перемішували при кипінні зі зворотним холодильником протягом 1 години. Коли суміш нейтралізували 5%-ним розчином бікарбонату натрію (270мл), одержували а5 у вигляді бежевого осаду, який відфільтровували, промивали H₂O і сушили в сушильній камері при 60°C. Вихід 5,6г (79%); т. пл. 382°C.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.ч.) 1,1 (м, 2H, 4-F-Ph), 7,3 (м, 2H, 4-Pyr), 7,5 (м, 2H, 4-F-Ph), 8,5 (м, 2H, 4-Pyr), 12,7 (д, 2H, що обмінюється, NH).

Відповідним чином були одержані наступні сполуки.

1b: 3-(4-фторфеніл)-5-піридин-4-іл-1,3-дигідроімідазол-2-тіон

1c: 4-(4-хлорфеніл)-5-піридин-4-іл-1,3-дигідроімідазол-2-тіон

1d: 4-(4-бромфеніл)-5-піридин-4-іл-1,3-дигідроімідазол-2-тіон

1e: 4-феніл-5-піридин-4-іл-1,3-дигідроімідазол-2-тіон

Приклад 2

1-Хлорметил-4-метилсульфанілбензол (2)

4-Метилсульфанілбензиловий спирт (30,5г; 0,2моль) розчиняли в дихлорметані (180мл). Розчин тіонілхлориду (23,8г; 0,2моль) в дихлорметані (120мл) додавали краплями до первинної суміші, яку витримували при кипінні зі зворотним холодильником. Реакційну суміш перемішували при кипінні зі зворотним холодильником додатково протягом 2 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури, промивали H₂O (2x250мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Маслянистий осад (6) очищали колонковою хроматографією (Al₂O₃, CH₂Cl₂). ,

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,46 (с, 3H, CH₃), 4,5 (с, 2H, CH₂), 7,2-7,3 (кв, 4H, 4-MeC-Ph).

Приклад 3

1-Хлорметил-4-метансульфінілбензол (3)

Розчин 2 (17,3г; 0,1моль) в крижаній оцтовій кислоті (150мл) охолоджували до 10°C. До спочатку завантаженого розчину додавали краплями розчин H₂O₂ (35% розчин 35%-ної концентрації; 13,1г; 0,13моль) в крижаній оцтовій кислоті. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш охолоджували на крижаній бані, додавали лід (200г) і суміш нейтралізували аміачною водою (290мл). Водну фазу екстрагували етилацетатом (2x300мл). Органічну фазу промивали H₂O (2x300мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Розтиранням і охолодженням маслянистого осаду одержували 3 в кристалічному вигляді.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 2,73 (3, 3H, CH₃), 4,6 (с, 2H, CH₂), 7,5 (д, 2H, 4-MeC(O)-Ph), 7,6 (д, 2H, 4-MeC(O)-Ph).

Приклад 4

1-Хлорметил-4-метансульфонілбензол (4)

м-Хлорпербензойну кислоту (70%; 8,6г; 0,04моль) вводили в розчин 3 (3,0г; 0,02моль) в хлороформі (50мл). Реакційну суміш перемішували при кипінні зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат промивали насиченим розчином NaHCO₃ (2x) і сушили над Na₂SO₄. Після концентрування органічної фази в залишку одержували 4 у вигляді кристалічної білої твердої речовини. Т. пл. 102°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 3,07 (с, 3H, CH₃), 4,6 (с, 2H, CH₂), 7,6 (д, 2H, 4-MeCO₂-Ph), 7,9 (д, 2H, 4-MeCO₂-Ph).

Приклад 5

Метил-5-хлорсульфоніл-2-гідроксибензоат (5а)

5а одержували з метилсаліцилату (10,0г; 65,7ммоль) з використанням способу, описаного для синтезу 5с.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 4,05 (с, 3H, CH_3), 7,18 (д, 1H, 8,9 Гц, $\text{C}^3\text{-H}$), 8,09 (дд, 1H, 2,5/9,0 Гц, $\text{C}^4\text{-H}$), 8,57 (д, 1H, 2,5 Гц, $\text{C}^6\text{-H}$), 11,55 (с, 1H, обмінюваний, фенол-ОН).

Метил 5-хлор-3-хлорсульфоніл-2-гідроксибензоат (5b)

5b одержували з метил(5-хлор)саліцилату (16,0г; 85,7ммоль) з використанням способу, описаного для синтезу 5с.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 4,06 (с, 3H, CH_3), 8,11 (д, 1H, 2,7 Гц, $\text{C}^6\text{-H}$), 8,19 (д, 1H, 2,7 Гц, $\text{C}^4\text{-H}$), 12,09 (с, 1H, обмінюваний, фенол-ОН).

Етил 3-хлорсульфоніл-4-метоксибензоат (5с)

Розчин етил(4-метокси)бензоату (15,7г; 87,2ммоль) в CCl_4 (60мл) охолоджували до -15°C і додавали краплями протягом 15 хвилин хлорсульфонову кислоту (17,5мл; 263ммоль), що приводило до підвищення температури до -10°C . По закінченні додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім нагрівали при 50°C доти, доки вихідна речовина не переставала виявлятися за даними тонкошарової хроматографії. При охолодженні льодом та інтенсивному перемішуванні реакційну суміш додавали до суспензії льоду (50г) в CCl_4 (100мл). Суміш інтенсивно перемішували протягом 3 хвилин. Органічну фазу відділяли і водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 (3x100мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином NaCl (3x), сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Розтирання маслянистого коричневого залишку з діетиловим ефіром приводило до осадження 5с у вигляді кристалічної білої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 1,41 (т, 3H, 7,1 Гц, CH_3), 4,14 (с, 3H, CH_3), 4,42 (кв, 2H, 7,1 Гц, CH_2), 7,18 (д, 1H, 8,8 Гц, $\text{C}^5\text{-H}$), 8,37 (дд, 1H, 2,1/8,8 Гц, $\text{C}^6\text{-H}$), 8,63 (д, 1H, 2,1 Гц, $\text{C}^2\text{-H}$).

Приклад 6

2-Гідрокси-5-меркаптобензойна кислота (6а)

6а одержували з 5а (0,50г; 2,0ммоль) з використанням способу, описаного для синтезу 7с, без алкілювання диметилсульфатом.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6): δ (м.ч.) 5,39 (ушир.с, 1H, обмінюваний, карбоксил-ОН), 6,90 (д, 1H, 8,7 Гц, $\text{C}^3\text{-H}$), 7,45 (дд, 1H, 2,5/8,6 Гц, $\text{C}^4\text{-H}$), 7,75 (д, 1H, 2,5 Гц, $\text{C}^6\text{-H}$), фенольний-ОН не видний.

Приклад 7

2-Гідрокси-5-метилсульфанілбензойна кислота (7а)

7а одержували з 5а (10,0г; 40,0ммоль) з використанням способу, описаного для синтезу 7с.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 2,48 (с, 3H, CH_3), 6,97 (д, 1H, 8,7 Гц, $\text{C}^3\text{-H}$), 7,51 (дд, 1H, 2,5/8,7 Гц, $\text{C}^4\text{-H}$), 6,97 (д, 1H, 8,7 Гц, $\text{C}^3\text{-H}$), 7,87 (д, 1H, 2,4 Гц, $\text{C}^6\text{-H}$), 10,26 (ушир.с, 1H, фенол-ОН), CO_2H не видний.

5-Хлор-2-гідрокси-3-метилсульфанілбензойна кислота (7b)

7b одержували з 5b (13,0г; 45,6ммоль) з використанням способу, описаного для синтезу 7с.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6): δ (м.ч.) 2,47 (с, 3H, CH_3), 7,33 (д, 1H, 2,4 Гц, $\text{C}^6\text{-H}$), 7,52 (д, 1H, 2,4 Гц, $\text{C}^4\text{-H}$), фенол-ОН і CO_2H не видні.

4-Метокси-3-метилсульфанілбензойна кислота (7с)

Трифенілфосфін (20,5г; 78,2ммоль) поступово вводили в розчин 5с (5,1г; 18,3ммоль) в толуолі (50мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4,5 годин. Осад (трифенілфосфіноксид) відфільтровували і жовтий фільтрат екстрагували водний розчином гідроксиду натрію 10%-ної концентрації (4x). До об'єданого водного екстракту додавали диметилсульфат (2мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержаний осад розчиняли шляхом нагрівання до температури кипіння зі зворотним холодильником. Прозорий розчин охолоджували і доводили до рН 1 з використанням соляної кислоти 20%-ної концентрації. Осад (7с) відфільтровували, промивали H_2O і сушили при зниженому тиску над CaCl_2 .

^1H -ЯМР (CD_3OD): δ (м.ч.) 2,43 (с, 3H, S-CH_3), 3,93 (с, 3H, O-CH_3), 6,98 (д, 1H, 8,4 Гц, $\text{C}^5\text{-H}$), 7,79-7,86 (м, 2H, $\text{C}^2\text{-H}/\text{C}^6\text{-H}$)

4-Гідрокси-3-метилсульфанілбензойна кислота (7d)

Суспензію 7с (0,5г, 2,5ммоль) в суміші крижана оцтова кислота/48%-на бромистоводнева кислота (1+1,7мл) перемішували, нагріваючи при кипінні із зворотним холодильником, протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджували, додавали до H_2O (20мл) і доводили до рН 2 з використанням розчину Na_2CO_3 10%-ної концентрації. Водний розчин екстрагували діетиловим ефіром (4x20мл). Об'єднаний органічний екстракт промивали насиченим розчином NaCl (2x), сушили над Na_2SO_4 і концентрували. При зберіганні при кімнатній температурі бруднувато-коричневий маслянистий залишок (7d) кристалізувався. Кристали розтирали з H_2O , відфільтровували і сушили.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 2,38 (с, 3H, CH_3), 7,05 (д, 1H, 8,5 Гц, $\text{C}^5\text{-H}$), 8,02 (дд, 1H, 2,2/8,5 Гц, $\text{C}^6\text{-H}$), 8,29 (д, 1H, 2,2 Гц, $\text{C}^2\text{-H}$), фенол-ОН і CO_2H не видні.

Приклад 8

2-Гідроксиметил-4-метилсульфанілфенол (8а)

8а одержують з 7а (1,5г; 8,1ммоль) з використанням способу, описаного для синтезу 8с.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 2,42 (с, 3H, CH_3), 4,79 (с, 2H, CH_2), 6,81 (д, 1H, 8,4 Гц, $\text{C}^6\text{-H}$), 7,01 (д, 1H, 2,1 Гц, $\text{C}^3\text{-H}$), 7,17 (дд, 1H, 2,3/8,4 Гц, $\text{C}^3\text{-H}$), ОН не видний.

4-Хлор-2-гідроксиметил-6-метилсульфанілфенол (8b)

8b одержують з 7b (2,2г; 10,1ммоль) з використанням способу, описаного для синтезу 8с.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6): δ (м.ч.) 2,38 (с, 3H, CH_3), 4,52 (с, 2H, CH_2), 5,3-5,5 (ушир.с, 1H, обмінюваний, гідроксил-ОН), 7,03 (д, 1H, 2,6 Гц, $\text{C}^5\text{-H}$), 7,11 (д, 2,4 Гц, $\text{C}^3\text{-H}$), 9,02 (ушир.с, 1H, обмінюваний, фенол-ОН)

4-Гідроксиметил-2-метилсульфанілфенол (8с)

При охолодженні льодом розчин 7d (1,37г; 7,4ммоль) в абсолютному тетрагідрофурані (ТГФ;

15мл) додавали до суспензії LiAlH_4 95%-ної чистоти (0,55г; 14ммоль) в абсолютному ТГФ в тригорлій колбі (яка була висушена нагріванням і продуванням аргеном) таким чином, що відбувається тільки помірне виділення газу. По закінченні додавання охолодження видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі і при 55-65°C протягом наступної 21 години. При охолодженні льодом до реакційної суміші додавали крижану воду. Осад $\text{Al}(\text{OH})_3$ розчиняли за допомогою додавання сірчаної кислоти 10%-ної концентрації і кислий водний розчин (рН 1) екстрагували діетиловим ефіром (3x50мл). Об'єднані ефірні екстракти екстрагували водним розчином гідроксиду натрію 10%-ної концентрації (2x25мл). Об'єднаний розчин гідроксиду натрію нейтралізували соляною кислотою 20%-ної концентрації. Осад (8с) відфільтровували, промивали H_2O і сушили. Додаткову порцію 8с одержували екстракцією нейтрального водного розчину діетиловим ефіром. Ефірний екстракт промивали насиченим розчином NaCl , сушили над Na_2SO_4 і концентрували, одержуючи кристалічну білу тверду речовину.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 2,34 (с, 3H, CH_3), 4,60 (с, 2H, CH_2), 6,97 (д, 1H, 8,3Гц, $\text{C}^6\text{-H}$), 7,24 (дд, 1H, 2,0/8,4Гц, $\text{C}^5\text{-H}$), 7,50 (д, 1H, 2,0Гц, $\text{C}^3\text{-H}$), OH не видний.

Приклад 9

2-Гідрокси-5-метилсульфанілбензальдегід (9а)

Вказану в заголовку сполуку одержували як побічний продукт при синтезі 8а.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 2,48 (с, 3H, CH_3), 6,96 (д, 1H, 9,8Гц, $\text{C}^3\text{-H}$), 7,48-7,54 (м, 2H, $\text{C}^4\text{-}/\text{C}^6\text{-H}$), 9,87 (с, 1H, обмінюваний, OH), 10,91 (с, 1H, H),

Приклад 10

4-(3-Хлоретил)бензолсульфонілхлорид (10а)

При охолодженні льодом (2-хлоретил)бензол (14,0г; 0,1ммоль) додавали краплями протягом 40 хвилин до хлорсульфонової кислоти (72г). Розчин коричневого кольору перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, охолоджували на крижаній бані і потроху додавали до льоду, де утворювалась в'язка речовина, яку не вдається відфільтрувати. Водний розчин екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднаний органічний екстракт промивали розчином NaHCO_3 10%-ної концентрації, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Маслянистий залишок вміщували в суміш трет-бутилметиловий ефір/петролейний ефір. Розчин потирали скляною паличкою і охолоджували. Білі кристали відфільтровували і сушили. Додаткову кількість реакційного продукту одержували з маточного розчину. Неочищений продукт використали без додаткового очищення для синтезу 11а.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 3,20 (т, 2H, 6,8Гц, CH_2), 3,79 (т, 2H, 6,8Гц, CH_2), 7,46-7,53 (м, 2H, феніл), 7,97-8,04 (м, 2H, феніл).

4-(3-Хлорпропіл)бензолсульфонілхлорид (10b)

10b одержували з (3-хлорпропіл)бензолу (15,5г; 0,1ммоль) з використанням способу, описаного для синтезу 10а. Неочищений продукт використали без додаткового очищення для синтезу 11b.

Мас-спектр: m/z (%) 253 (90, M^+), 217 (100, M^+ -Cl), 189 (35), 153 (97, $\text{M}^+\text{-SO}_2\text{Cl}$), 125 (94), 119 (65, фенілпропілкарбеній⁺), 91(90), 77 (29, феніл⁺).

Приклад 11

1-(3-Хлоретил)-4-метилсульфанілбензол (11а)

Па одержували з 10а (12,0г; 0,05ммоль) з використанням способу, описаного для синтезу 11b.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 2,47 (с, 3H, CH_3), 3,02 (т, 2H, 7,4Гц, CH_2), 3,68 (т, 2H, 7,5Гц, CH_2), 7,11-7,25 (м, 4H, феніл).

1-(3-Хлорпропіл)-4-метилсульфанілбензол (11b)

При кімнатній температурі розчин 10b (12,7г; 5,0ммоль) в діетиловому ефірі (75мл) додавали краплями протягом 2,5 годин до суспензії LiAlH_4 (2,9г; 7,6ммоль) в діетиловому ефірі (50мл). По закінченні додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі час від часу додаючи LiAlH_4 доти, доки вихідна речовина не перестане виявлятися з допомогою тонкошарової хроматографії (2,5год.). При охолодженні льодом в реакційну суміш вводили лід і водну фазу підкисляли 10% соляною кислотою (рН 1). Органічну фазу видаляли і водну фазу екстрагували діетиловим ефіром (3х). Об'єднаний органічний екстракт промивали водним розчином гідроксиду натрію 10%-ної концентрації (4x50мл) доти, доки він не стане візуально безбарвним. До об'єданого розчину гідроксиду натрію додавали диметилсульфат (9,0г; 7,0ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16,5 годин. Маслянистий осад вміщували в діетиловий ефір. Органічну фазу відділяли і водну фазу знову екстрагували діетиловим ефіром (2х). Об'єднаний органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Коричневий маслянистий залишок піддавали перегонці з використанням трубки з кульовим розширенням (0,2мбар. 250°C).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 2,01-2,11 (м, 2H, CH_2), 2,46 (с, 3H, CH_3), 2,73 (т, 2H, 7,1Гц, CH_2), 3,51 (т, 2H, 6,5Гц, CH_2), 7,09-7,25 (м, 4H, феніл).

Приклад 12

1-(2-Хлоретил)-4-метансульфінілбензол (12а)

При охолодженні до розчину 11а (1,5г; 8,0ммоль) в крижаній оцтовій кислоті (20мл) додавали розчин H_2O_2 35%-ної концентрації (0,9г; 9,3ммоль). По закінченні додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин, розбавляли при охолодженні крижаною водою і доводили до рН 8 з використанням аміачної води 25%-ної концентрації. Маслянистий білий осад вміщували в діетиловий ефір і водну фазу екстрагували діетиловим ефіром (3х). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 і концентрували.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 2,73 (с, 3H, CH_3), 3,14 (т, 2H, 7,1Гц, CH_2), 3,76 (т, 2H, 7,1Гц, CH_2), 7,38-7,42 (м, 2H, феніл), 7,60-7,64 (м, 2H, феніл)

1-(3-Хлорпропіл)-4-метансульфінілбензол (12b)

12b одержували з 11b (2,0г; 10,0ммоль) з використанням способу, описаного при синтезі 12а.

Т. пл. 46°C.

Загальні способи одержання сполук формули I.

Одержання 2-арилалкіл- або алкілсульфанілімідазолів (загальний спосіб А)

Суспензію відповідного імідазол-2-тіону (1 еквівалент), відповідної основи (1,2 еквіваленту) і відповідного арилалкіл- або алкілгалогеніду (1 еквівалент) в суміші етанол/ТГФ (8+2) перемішували при кипінні зі зворотним холодильником доти, доки імідазол-2-тіон не перестане виявлятися за даними тонкошарової хроматографії. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат, який в більшості випадків мав червоне/оранжеве забарвлення, концентрували і залишок очищали колонковою хроматографією, перекристалізацією або розтиранням. Таким чином одержували сполуки 13а-с, 14а-с і 17а-т.

Одержання 2-бензилсульфанілімідазолів, що містять фенольну функціональну групу в радикалі R² (загальний спосіб В).

Додаючи соляну кислоту 10%-ної концентрації (10-15 крапель), імідазол-2-тіон 1а (1 еквівалент) розчиняли в крижаній оцтовій кислоті (5мл). До первинної суміші, що має світло-жовте забарвлення, додавали відповідний бензиловий спирт (1 еквівалент) і реакційну суміш перемішували при відповідній температурі (температура/час) доти, доки 1а не перестане виявлятися за даними тонкошарової хроматографії. У випадку сульфоксидів 18g-і додавали розчин H₂O₂ 35%-ної концентрації, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі додатково протягом 4 годин. Реакційну суміш розбавляли H₂O (5мл) і доводили до рН 8 з використанням аміачної води 25%-ної концентрації. Осад відфільтровували і промивали водою. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією, перекристалізацією або розтиранням. Таким чином одержували імідазол-2-ілсульфанілметилфеноли 18а-і.

Одержання N-заміщених 2-амінопіридинів (загальний спосіб С)

В атмосфері аргону відповідний 5-(2-галогенпіридин-4-іл)імідазол (1 еквівалент) суспендували у відповідному аміні (приблизно 10 еквівалентів). Реакційну суміш перемішували при відповідній температурі доти, доки вихідна речовина більше не виявлялась тонкошаровою хроматографією. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і вміщували в 10%-ну лимонну кислоту, яку заздалегідь доводили до рН 5 з використанням NaOH 20%-ної концентрації. Водну емульсію екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднаний органічний екстракт промивали 10%-ною лимонною кислотою/рН 5 (1х), розчином Na₂CO₃ 10%-ної концентрації (2х), і насиченим розчином NaCl (1х), сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Маслянистий залишок розділяли колонковою хроматографією. Амінопіридини 25f-p, 26c-d і 27c-d одержували таким чином.

Приклад 13

3-[5-(4-Фторфеніл)-2-(4-метилсульфанілбензилсульфаніл)-3Н-імідазол-4-іл]піридин (13а)

З використанням загального способу А, вказану в заголовку сполуку одержували з 1b (0,42г; 1,5ммоль) і 2 (0,25г; 1,4ммоль) після проведення реакції протягом 4,5 годин і розділення колонковою хроматографією (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1).

Т. пл. 163°C.

ІЧ (ATR) (затухаюче сумарне відображення): 1505, 1493, 1222 (C-F), 837, 806 см⁻¹.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.ч.) 2,45 (с, 3H, CH₃), 4,38 (с, 2H, CH₂), 7,19-7,49 (м, 10H, 3-Pyr, 4-F-Ph і 4-MeS-Ph), 7,78-7,82 (м, 1H, 3-Pyr), 8,45-8,47 (м, 1H, 3-Pyr), 8,61 (с, 1H, 3-Pyr), 12,71 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

3-[5-(4-Фторфеніл)-2-(4-метансульфанілбензилсульфаніл)-3Н-імідазол-4-іл]піридин (13b)

З використанням загального способу А, вказану в заголовку сполуку одержували з 1b (0,42г; 1,5ммоль) і 3 (0,27г; 1,5ммоль) після проведення реакції протягом 8 годин і розділення колонковою хроматографією (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1).

Т. пл. 127°C.

ІЧ (ATR): 1506, 1222 (C-F), 1027 (S=O), 1013, 838, 811 см⁻¹.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (3,19 (с, 3H, CH₃), 4,46 (с, 2H, CH₂), 7,16-7,46 (м, 5H, 3-Pyr і 4-F-Ph), 7,56-7,66 (м, 4H, 4-MeS(O)-Ph), 7,72-7,81 (м, 1H, 3-Pyr), 8,41-8,62 (м, 2H, 3-Pyr), 12,77 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

3-[5-(4-Фторфеніл)-2-(4-метансульфонілбензилсульфаніл)-3Н-імідазол-4-іл]піридин (13с)

З використанням загального способу А, вказану в заголовку сполуку одержували з 1b (0,42г; 1,5ммоль) і 4 (0,29г; 1,43ммоль) з додаванням Na₂CO₃ (0,43г; 4,1ммоль) після проведення реакції протягом 6,5 годин і розтирання з гарячим етилацетатом.

Т. пл. 129°C.

ІЧ (ATR): 1506, 1296 (SO₂), 1222 (C-F), 1145 (SO₂), 1089, 839, 812 см⁻¹.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.ч.) 3,19 (с, 3H, CH₃), 4,50 (с, 2H, CH₂), 7,17-7,45 (м, 5H, 3-Pyr і 4-F-Ph), 7,64-7,90 (м, 5H, 3-Pyr і 4-MeSO₂-Ph), 8,43-8,61 (м, 2H, 3-Pyr), 12,78 (ушир.с, Ш, обмінюваний, NH).

Приклад 14

4-[5-(4-Хлорфеніл)-2-(4-метилсульфанілбензилсульфаніл)-3Н-імідазол-4-іл]піридин (14а)

З використанням загального способу А, вказану в заголовку сполуку одержували з 1с (0,26г; 0,9ммоль) і 6 (0,15г; 0,87ммоль) з додаванням Na₂CO₃ (дві порції на кінчику шпателя) після проведення реакції протягом 6,5 годин і розділення колонковою хроматографією (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1).

Т. пл. 236°C.

ІЧ (ATR): 1600, 1492, 1094, 1005, 968, 829, 684 (C-Cl), 561 см⁻¹.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.ч.) 2,44 (с, 3H, CH₃), 4,38 (с, 2H, CH₂), 7,18-7,56 (м, 10H, 4-Pyr, 4-Cl-Ph і 4-MeS-Ph), 8,45-8,55 (м, 2H, 4-Pyr), 12,86 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

4-[5-(4-Хлорфеніл)-2-(4-метансульфінілбензилсульфаніл)-3Н-імідазол-4-іл]піридин (14b)

З використанням загального способу А вказану в заголовку сполуку одержували з 1с (0,26г; 0,9ммоль) і 3 (0,16г; 0,85ммоль) з додаванням Na_2CO_3 після проведення реакції протягом 6,5 годин і розділення колонковою хроматографією (SiO_2 60, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 9+1).

Т. пл. 224°C.

ІЧ (ATR): 1600, 1510, 1490, 1033 (S=O), 1001, 967, 829, 677 (C-Cl) cm^{-1} .

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ (м.ч.) 2,70 (с, 3H, CH_3), 4,47 (с, 2H, CH_2), 7,31-7,65 (м, 10H, 4-Пур, 4-Cl-Ph і 4-MeS(O)-Ph), 8,44-8,54 (м, 2H, 4-Пур), 12,87 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

4-[5-(4-Хлорфеніл)-2-(4-метансульфонілбензилсульфаніл)-3Н-імідазол-4-іл]піридин (14с)

З використанням загального способу А вказану в заголовку сполуку одержували з 1с (0,26г; 0,9ммоль) і 3 (0,16г; 0,85ммоль) з додаванням Na_2CO_3 (дві порції на кінчику шпателя) після проведення реакції протягом 6,5 годин і розділення колонковою хроматографією (SiO_2 60, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 9+1).

Т. пл. 232°C.

ІЧ (ATR): 1603, 1490, 1300 (SO_2), 1141 (SO_2), 1086, 1002, 952, 829, 681 (C-Cl), 550 cm^{-1} .

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ (м.ч.) 3,19 (с, 3H, CH_3), 4,52 (с, 2H, CH_2), 7,32-7,58 (м, 6H, 4-Пур і 4-Cl-Ph), 1,61 (д, 2H, 8,2 Гц, 4-MeSO $_2$ -Ph), 7,88 (д, 2H, 8,3 Гц, 4-MeSO $_2$ -Ph), 8,45-8,55 (м, 2H, 4-Пур), 12,89 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

Приклад 15

4-[5-(4-Бромфеніл)-2-(4-метилсульфанілбензилсульфаніл)-3Н-імідазол-4-іл]піридин (15a)

З використанням загального способу А вказану в заголовку сполуку одержували з 1d (0,25г; 0,75ммоль) і 3 (0,13г; 0,72ммоль) після проведення реакції протягом 5 годин і розділення колонковою хроматографією (SiO_2 60, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 9+1).

ІЧ (ATR): 1600, 1517, 1490, 1089, 1069, 1003, 968, 826 cm^{-1} .

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ (м.ч.) 2,43 (с, 3H, CH_3), 4,36 (с, 2H, CH_2), 7,16-7,87 (м, 10H, 4-Пур, 4-Br-Ph і 4-MeS-Ph), 8,45-8,55 (м, 2H, 4-Пур), 12,90 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

4-[5-(4-Бромфеніл)-2-(4-метансульфінілбензилсульфаніл)-3Н-імідазол-4-іл]піридин (15b)

З використанням загального способу А вказану в заголовку сполуку одержували з 1d (0,25г; 0,75ммоль) і 3 (0,14г; 0,72ммоль) після проведення реакції протягом 10 годин і розділення колонковою хроматографією (SiO_2 60, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 9+1).

Т.пл.222°C.

ІЧ (ATR): 1604,1487, 1035 (S=O), 1010, 1000, 966, 822 cm^{-1} .

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ (м.ч.) 2,71 (с, 3H, CH_3), 4,48 (с, 2H, CH_2), 7,40-7,62 (м, 20H, 4-Пур, 4-Br-Ph і 4-MeS(O)-Ph), 8,49-8,57 (м, 2H, 4-Пур), 12,90 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

4-[5-(4-Бромфеніл)-2-(4-метансульфонілбензилсульфаніл)-3Н-імідазол-4-іл]піридин (15с)

З використанням загального способу А вказану в заголовку сполуку одержували з 1d (0,25г; 0,75ммоль) і 4 (0,15г; 0,72ммоль) після проведення реакції протягом 5 годин і розділення колонковою хроматографією (SiO_2 60, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 9+1).

Т. пл. 226°C.

ІЧ (ATR): 1605, 1318, 1303 (SO_2), 1145 (SO_2), 1003, 967, 957, 827, 822 cm^{-1} .

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ (м.ч.) 3,18 (с, 3H, CH_3), 4,50 (с, 2H, CH_2), 7,33-7,89 (м, ЮН, 4-Пур, 4-Br-Ph і 4-MeSO $_2$ -Ph), 8,45-8,54 (м, 2H, 4-Пур), 12,89 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

Приклад 16

4-[2-(4-Метилсульфанілбензилсульфаніл)-5-феніл-3Н-імідазол-4-іл]піридин (16a)

З використанням загального способу А вказану в заголовку сполуку одержували з 1е (0,38г; 1,5ммоль) і 2 (0,25г; 1,4ммоль) після проведення реакції протягом 5,75 годин і розділення колонковою хроматографією (SiO_2 60, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 9+1).

Т. пл. 213°C.

ІЧ (ATR): 1601, 1491, 1417, 1094, 1004, 967, 828, 771, 700 cm^{-1} .

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ (2,44 (с, 3H, CH_3), 4,38 (с, 2H, CH_2), 7,18-7,58 (м, 11H, 4-Пур, Ph і 4-MeS-Ph), 8,44-8,47 (м, 2H, 4-Пур), 12,82 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

4-[2-(4-Метансульфінілбензилсульфаніл)-5-феніл-3Н-імідазол-4-іл]піридин (16b)

З використанням загального способу А вказану в заголовку сполуку одержували з 1е (0,38г; 1,5ммоль) і 3 (0,27г; 1,43ммоль) після проведення реакції протягом 5,5 годин і розділення колонковою хроматографією (SiO_2 60, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 9+1).

Т. пл. 189°C.

ІЧ (ATR): 1603, 1494, 1051 (S=O), 1003, 833, 701 cm^{-1} .

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ (м.ч.) 2,71 (с, 3H, CH_3), 4,48 (с, 2H, CH_2), 7,32-7,52 (м, 7H, 4-Пур і Ph), 7,57-7,67 (м, 4H, 4-MeS(O)-Ph), 8,45-8,54 (м, 2H, 4-Пур), 12,84 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

4-[2-(4-Метансульфонілбензилсульфаніл)-5-феніл-3Н-імідазол-4-іл]піридин (16с)

З використанням загального способу А вказану в заголовку сполуку одержували з 1е (0,38г; 1,5ммоль) і 4 (0,29г; 1,43ммоль) після проведення реакції протягом 4,25 годин і розділення колонковою хроматографією (SiO_2 60, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 9+1).

Т. пл. 247°C.

ІЧ (ATR): 1602, 1298 (SO_2), 1145 (SO_2), 1006,953, 827, 775, 701 cm^{-1} .

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ (м.ч.) 3,21 (с, 3H, CH_3), 4,54 (с, 2H, CH_2), 7,31-7,58 (м, 7H, 4-Пур і Ph), 7,70 (д, 2H, 8,3 Гц, 4-MeSO $_2$ -Ph), 7,91 (д, 2H, 8,3 Гц, 4-MeSO $_2$ -Ph), 8,45-8,59 (м, 2H, 4-Пур), 12,87 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

Приклад 17

4-{5-(4-Фторфеніл)-2-[2-(4-метансульфінілфеніл)етилсульфаніл]-1H-імідазол-4-іл}піридин (17a)

З використанням загального способу А вказану в заголовку сполуку одержували з 1a (0,25г; 0,9ммоль) і 12a (0,22г; 1,1ммоль) з додаванням Na_2CO_3 (1 порція на кінчику шпателя) і каталітичної кількості NaI, після проведення реакції протягом 50 годин і розділення колонковою хроматографією (SiO_2 60, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 9+1).

Т. пл. 177°C.

ІЧ (ATR): 1221 (C-F), 1032 (S=O) cm^{-1} .

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ (м.ч.) 2,71 (с, 3H, CH_3), 3,06-3,13 (м, 2H, CH_2), 3,42-3,49 (м, 2H, CH_2), 7,25-7,65 (м, 10H, 4- Pyr , 4-F-Ph і 4-MeS(O)-Ph), 8,40-8,58 (м, 2H, 4- Pyr), 12,80 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

4-{5-(4-Фторфеніл)-2-[2-(4-метансульфінілфеніл)пропілсульфаніл]-1H-імідазол-4-іл}піридин (17b)

З використанням загального способу А вказану в заголовку сполуку одержували з 1a (0,25г; 0,9ммоль) і 12b (0,22г; 1,0ммоль) з додаванням Na_2CO_3 (1 порція на кінчику шпателя) і каталітичної кількості NaI, після проведення реакції протягом 40 годин і розділення колонковою хроматографією (SiO_2 60, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 9+1).

Т. пл. 142°C.

ІЧ (ATR): 1222 (C-F), 1043 (S=O) cm^{-1} .

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ (м.ч.) 1,95-2,09 (м, 2H, CH_2), 2,71 (с, 3H, CH_3), 2,82 (т, 2H, 7,4Гц, CH_2), 3,15 (т, 2H, 7,0Гц, CH_2), 7,25-7,62 (м, 10H, 4- Pyr , 4-F-Ph і 4-MeS(O)-Ph), 8,46-8,49 (м, 2H, 4- Pyr), 12,86 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

4-[2-Бензилсульфаніл-5-(4-фторфеніл)-1H-імідазол-4-іл]піридин (17c)

З використанням загального способу А вказану в заголовку сполуку одержували з 1a (0,28г; 1,0ммоль) і 1-хлорметилбензолу (0,13г; 1,0ммоль) після проведення реакції протягом 6 годин і розтирання з MeOH.

Т. пл. 223°C.

ІЧ (ATR): 1233 cm^{-1} (C-F).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ (м.ч.) 4,41 (с, 2H, CH_2), 7,23-7,51 (м, 11H, 4- Pyr , 4-F-Ph і Bz), 8,44-8,47 (м, 2H, 4- Pyr), 12,82 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

4-[5-(4-Фторфеніл)-2-фенетилсульфаніл-1H-імідазол-4-іл]піридин (17d)

З використанням загального способу А вказану в заголовку сполуку одержували з 1a (0,5г; 1,9ммоль) і 2-хлоретилбензолу (0,28г; 2,0ммоль) з додаванням Na_2CO_3 (1 порція на кінчику шпателя) і каталітичної кількості NaI після проведення реакції протягом 70 годин і розтирання з EtOH.

Т. пл. 257°C.

ІЧ (ATR): 1223 cm^{-1} (C-F).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ (м.ч.) 2,99 (т, 2H, 7,4Гц, CH_2), 3,40 (т, 2H, 7,5Гц, CH_2), 7,17-7,53 (м, 11H, 4- Pyr , 4-F-Ph і Bz), 8,44-8,46 (м, 2H, 4- Pyr), NH не видний.

4-[5-(4-Фторфеніл)-2-(3-фенілпропілсульфаніл)-1H-імідазол-4-іл]піридин (17e)

З використанням загального способу А вказану в заголовку сполуку одержували з 1a (0,5г; 1,9ммоль) і 3-хлорпропілбензолу (0,28г; 2,0ммоль)

з додаванням Na_2CO_3 (1 порція на кінчику шпателя) і каталітичної кількості NaI після проведення реакції протягом 70 годин і розтирання з EtOH.

Т. пл. 183°C.

ІЧ (ATR): 1226 cm^{-1} (C-F).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ (м.ч.) 1,90-2,04 (м, 2H, CH_2), 2,72 (т, 2H, 7,4Гц, CH_2), 3,12 (т, 2H, 7,0Гц, CH_2), 7,18-7,51 (м, 11H, 4- Pyr , 4-F-Ph і Bz), 8,37-8,44 (м, 2H, 4- Pyr), 12,82 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

4-[5-(4-Фторфеніл)-4-піридин-4-іл-1H-імідазол-2-ілсульфаміл]ацетонітрил (17f)

З використанням загального способу А вказану в заголовку сполуку одержували з 1a (1,1г; 4,0ммоль) і хлорацетонітрилу (0,30г; 4,0ммоль) після проведення реакції протягом 18 годин і очищення колонковою хроматографією (SiO_2 60, етилацетат).

Т. пл. 219°C.

ІЧ (ATR): 2243 (CN), 1226 cm^{-1} (C-F).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ (м.ч.) 4,32 (с, 2H, CH_2), 7,34-7,57 (м, 6H, 4- Pyr і 4-F-Ph), 8,50-8,52 (м, 2H, 4- Pyr), 13,20 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

4-[5-(4-Фторфеніл)-2-(нафталін-1-ілметилсульфаніл)-1H-імідазол-4-іл]піридин (17g)

З використанням загального способу А вказану в заголовку сполуку одержували з 1a (0,28г; 1,0ммоль) і 1-хлорметилнафтолу (0,18г; 1,0ммоль) після проведення реакції протягом 6,5 годин і очищення колонковою хроматографією (SiO_2 60, етилацетат).

Т. пл. 364°C.

ІЧ (ATR): 1225 cm^{-1} (C-F).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ (м.ч.) 4,90 (с, 2H, CH_2), 7,25-7,62 (м, 10H, 4- Pyr , 4-F-Ph і нафтил), 7,80-7,98 (м, 2H, нафтил), 8,20-8,23 (м, 1H, нафтил), 8,48-8,52 (м, 2H, 4- Pyr), 12 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

4-[2-2-Циклогексилметилсульфаніл-5-(4-фторфеніл)-1H-імідазол-4-іл]піридин (17h)

З використанням загального способу А вказану в заголовку сполуку одержували з 1a (0,25г; 0,9ммоль) і 1-хлорметилциклогексану (0,18г; 1,0ммоль) з додаванням Na_2CO_3 (1 порція на кінчику шпателя) і каталітичної кількості NaI після проведення реакції протягом 47 годин і розтирання з EtOH.

Т. пл. 235°C.

ІЧ (ATR): 2922,2852 (с-Нex), 1222 cm^{-1} (C-F).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ (м.ч.) 0,95-1,23 (м, 5H, цикло-Нex), 1,51-1,85 (м, 6H, цикло-Нex), 3,06 (д, 2H, 6,7Гц, CH_2), 7,22-7,51 (м, 6H, 4- Pyr і 4-F-Ph), 8,43-8,45 (м, 2H, 4- Pyr), 12,76 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1H-імідазол-4-іл]піридин (17i)

З використанням загального способу А вказану в заголовку сполуку одержували з 1a (0,41г; 1,5ммоль) і йодистого метилу (0,27г; 1,9ммоль) після проведення реакції протягом 8 годин і розтирання з EtOH.

Т. пл. 263°C.

ІЧ (ATR): 1226 cm^{-1} (C-F).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (мл.) 2,61 (с, 3H, CH₃), 7,22-7,51 (м, 6H, 4-Pyr і 4-F-Ph), 8,42-8,45 (м, 2H, 4-Pyr), NH не видний.

4-[5-(4-Фторфеніл)-2-(2-метилсульфанілбензилсульфаніл)-1H-імідазол-4-іл]піридин (17j)

З використанням загального способу А вказану в заголовку сполуку одержували з 1a (0,28г; 1,0ммоль) і 1-хлорметил-2-метилсульфанілбензолу (0,17г; 1,0ммоль) після проведення реакції протягом 5,5 годин і очищення колонковою хроматографією (SiO₂ 60, етилацетат).

Т. пл. 223°C.

ІЧ (ATR): 1228 см⁻¹ (C-F).

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ (м.ч.) 2,51 (с, 3H, CH₃), 4,44 (с, 2H, CH₂), 7,13-7,48 (м, 10H, 4-Pyr, 4-F-Ph і 2-MeS-Ph), 8,43-8,46 (м, 2H, 4-Pyr).

4-[5-(4-Фторфеніл)-2-(2-метансульфінілбензилсульфаніл)-1H-імідазол-4-іл]піридин (17k)

З використанням загального способу А вказану в заголовку сполуку одержували з 1a (0,28г; 1,0ммоль) і 1-хлорметил-2-метансульфінілбензолу (0,18г; 1,0ммоль) після проведення реакції протягом 4 годин і перекристалізації з суміші метанол/етилацетат (1+1).

Т. пл. 205°C.

ІЧ (KBr): 1213 (C-F), 1033 см⁻¹ (S=O).

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ (м.ч.) 2,87 (с, 3H, CH₃), 4,50 (д, 1H, 13,6Гц, CH₂), 4,62 (д, 1H, 13,6Гц, CH₂), 7,24-7,33 (м, 2H, 4-F-Ph), 7,47-7,62 (м, 5H, 4-F-Ph, C⁴-C⁵/C⁶-H₂-MeS(O)-Ph), 7,95 (д, 1H, 7,2Гц, C³-H 2-MeS(O)-Ph), 7,99-8,03 (м, 2H, 4-Pyr), 8,55-8,58 (м, 2H, 4-Pyr).

4-[5-(4-Фторфеніл)-2-(3-метилсульфанілбензилсульфаніл)-1H-імідазол-4-іл]піридин (17l)

З використанням загального способу А вказану в заголовку сполуку одержували з 1a (1,1г; 4,1ммоль) і 1-хлорметил-3-метилсульфанілбензолу (0,7г; 4,1ммоль) після проведення реакції протягом 11 годин і перекристалізації з EtOH.

Т. пл. 218°C.

ІЧ (KBr): 1225 см⁻¹ (C-F).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.ч.) 2,40 (с, 3H, CH₃), 4,46 (с, 2H, CH₂), 7,16-7,43 (м, 6H, 4-F-Ph і 3-MeS-Ph), 7,56-7,63 (м, 2H, 4-F-Ph), 7,90-7,93 (м, 2H, 4-Pyr), 8,66-8,69 (м, 2H, 4-Pyr), NH не видний.

4-[5-(4-Фторфеніл)-2-(3-метансульфінілбензилсульфаніл)-1H-імідазол-4-іл]піридин (17m)

Розчин H₂O₂ (0,13мл; 1,3ммоль) 35%-ної концентрації додавали краплями до суспензії 17l (0,50г; 1,2ммоль) в крижаній оцтовій кислоті (7мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20,5 годин, розбавляли H₂O (5мл), доводили до pH 9 з використанням аміачної води 25%-ної концентрації і екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднаний органічний екстракт промивали насиченим розчином NaCl (3х) і сушили над Na₂SO₄. Маслянистий неочищений продукт, одержаний після видалення розчинника, розтирали з сумішшю діетиловий ефір/етилацетат

(1+1) і напівтвердий залишок очищали колонковою хроматографією (RP-18, MeOH).

Т. пл. 171°C.

ІЧ (KBr): 1228 (C-F), 1019 см⁻¹ (S=O).

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ (м.ч.) 2,67 (с, 3H, CH₃), 4,37 (с, 2H, CH₂), 7,13-7,21 (м, 2H, 4-F-Ph), 7,37-7,58 (м, 8H, 4-Pyr, 4-F-Ph і 3-MeS(O)-Ph), 8,40-8,43 (м, 2H, 4-Pyr).

Приклад 18

2-[5-(4-Фторфеніл)-4-піридин-4-іл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил]фенол (18a)

З використанням загального способу В (23 години, кімнатна температура) вказану в заголовку сполуку одержували з 1a (0,20г; 0,7ммоль) і 2-гідроксиметилфенолу (0,10г; 0,8ммоль) після розтирання з EtOH.

Т. пл. 200°C (розкладання).

ІЧ (ATR): 1266 (ОН вигин), 1222 (C-F), 1005 (C-O).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (мл.) 4,37 (с, 2H, CH₂), 6,70-6,85 (м, 2H, 2-HO-Ph), 7,05-7,14 (м, 1H, 2-HO-Ph), 7,23-7,53 (м, 7H, 4-Pyr, 4-F-Ph і 2-HO-Ph), 8,46-8,49 (м, 2H, 4-Pyr), 9,95 (ушир.с, 1H, обмінюваний, ОН), 12,81 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

3-[5-(4-Фторфеніл)-4-піридин-4-іл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил]фенол (18b)

З використанням загального способу В (9 годин, нагрівання при кипінні із зворотним холодильником) вказану в заголовку сполуку одержували з 1a (0,20г; 0,7ммоль) і 3-гідроксиметилфенолу (0,10г; 0,8ммоль) після очищення колонковою хроматографією (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1).

Т. пл. 230°C.

ІЧ (ATR): 1287 (ОН вигин), 1241 (C-F), 1007 см⁻¹ (C-O).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.ч.) 4,34 (с, 2H, CH₂), 6,65 (д, 1H, 1,4/8,0Гц, 3-HO-Ph C⁴-H), 6,79-6,82 (м, 2H, 3-HO-Ph C²-C⁶-H), 7,07-7,15 (м, 1H, 3-HO-Ph C⁵-H), 7,27-7,53 (м, 6H, 4-Pyr і 4-F-Ph), 9,45 (с, 1H, обмінюваний, ОН), 12,83 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

4-[5-(4-Фторфеніл)-4-піридин-4-іл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил]фенол (18c)

З використанням загального способу В (14 годин, кімнатна температура) вказану в заголовку сполуку одержували з 1a (0,20г; 0,7ммоль) і 3-гідроксиметилфенолу (0,10г; 0,8ммоль) після очищення колонковою хроматографією (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1).

Т. пл. 250°C (розкладання).

ІЧ (ATR): 1271 (ОН вигин), 1232 (C-F), 1004 см⁻¹ (C-O).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.ч.) 4,32 (с, 2H, CH₂), 6,69 (д, 2H, 7,5Гц, 4-HO-Ph), 7,19 (д, 2H, 7,9 Гц, 4-HO-Ph), 7,27-7,51 (м, 6H, 4-Pyr і 4-F-Ph), 8,43-8,53 (м, 2H, 4-Pyr), 9,41 (с, 1H, обмінюваний, ОН), 12,79 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

2-[5-(4-Фторфеніл)-4-піридин-4-іл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил]-4-метилсульфанілфенол (18d)

З використанням загального способу В (1 година, кімнатна температура) вказану в заголовку сполуку одержували з 1a (0,50г; 2,9ммоль) і 8a (0,50г; 2,9ммоль) після розтирання з MeOH.

Т. пл. 243°C.

ІЧ (KBr): 1275 (ОН вигин), 1230 (C-F), 1005 cm^{-1} (C-O).

^1H -ЯМР (ДМФА- d_7): δ (мл.) 2,36 (с, 3H, CH_3), 4,46 (с, 2H, CH_2), 6,90 (д, 1H, 8,4Гц, 2-НО-Ph C^3 -H), 7,13 (дд, 1H, 2,3/8,3Гц, 2-НО-Ph C^4 -H), 7,27-7,35 (м, 3H, 4-F-Ph і 2-НО-Ph C^6 -H), 7,51-7,53 (м, 2H, 4-Pyr), 7,58-7,65 (м, 2H, 4-F-Ph), 8,52-8,55 (м, 2H, 4-Pyr), 10,30-10,70 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH), ОН не видний.

4-Хлор-2-[5-(4-фторфеніл)-4-піридин-4-іл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил]-6-метилсульфанілфенол (18e)

З використанням загального способу В (1,5 години, 75°C) вказану в заголовку сполуку одержували з 1a (0,80г; 3,0ммоль) і 8b (0,60г; 3,0ммоль) після розтирання з MeOH.

Т. пл. 220°C (розкладання).

ІЧ (KBr): 1259 (ОН вигин), 1225 (C-F), 1007 cm^{-1} (C-O).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ (м.ч.) 2,34 (с, 3H, CH_3), 4,38 (с, 2H, CH_2), 6,97 (д, 1H, 2,3Гц, 3-Cl-Ph C^2 -H), 7,17 (д, 1H, 2,3Гц, 3-Cl-Ph C^4 -H), 7,23-7,51 (м, 6H, 4-Pyr і 4-F-Ph), 8,48-8,50 (м, 2H, 4-Pyr), 12,74 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH), ОН не видний.

4-[5-(4-Фторфеніл)-4-піридин-4-іл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил]-4-метилсульфанілфенол (18f)

З використанням загального способу В (2 години, кімнатна температура) вказану в заголовку сполуку одержували з 1a (0,20г; 0,7ммоль) і 8с (0,14г; 0,8ммоль) після розтирання з MeOH.

Т. пл. 230°C (розкладання).

ІЧ (KBr): 1227 (C-F), 1019 cm^{-1} (C-O).

^1H -ЯМР (CD_3OD): δ (м.ч.) 2,21 (с, 3H, CH_3), 4,17 (с, 2H, CH_2), 6,69 (д, 1H, 8,0Гц, 4-НО-Ph C^3 -H), 6,90-7,01 (м, 2H, 4-НО-Ph C^2 -/ C^6 -H), 7,12-7,21 (м, 2H, 4-F-Ph), 7,32-7,53 (м, 4H, 4-Pyr і 4-F-Ph), 8,39-8,43 (м, 2H, 4-Pyr).

2-[5-(4-Фторфеніл)-4-піридин-4-іл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил]-4-метансульфінілфенол (18g)

З використанням загального способу В (1 година, кімнатна температура) вказану в заголовку сполуку одержували з 1a (0,27г; 1,0ммоль) і 8a (0,17г; 1,0ммоль) з додаванням розчину H_2O_2 35%-ної концентрації після перекристалізації з суміші толуол/ТГФ (1+1).

Т. пл. 216°C.

ІЧ (KBr): 1278 (ОН вигин), 1232 (C-F), 1031 ($\text{S}=\text{O}$), 1003 cm^{-1} (C-O).

^1H -ЯМР (CD_3OD): δ (м.ч.) 2,60 (с, 3H, CH_3), 4,33 (с, 2H, CH_2), 6,96 (д, 1H, 8,2Гц, 2-НО-Ph C^3 -H), 7,11-7,21 (м, 2H, 4-F-Ph), 7,41-7,47 (м, 6H, 4-Pyr, 4-F-Ph і 2-НО-Ph C^4 -/ C^6 -H), 8,39-8,42 (м, 2H, 4-Pyr).

4-Хлор-2-[5-(4-фторфеніл)-4-піридин-4-іл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил]-6-метансульфінілфенол (18h)

З використанням загального способу В (1,5 години, 75°C) вказану в заголовку сполуку одержували з 1a (0,27г; 1,0ммоль) і 8b (0,21г; 1,0ммоль) з додаванням розчину H_2O_2 35%-ної концентрації після очищення колонковою хроматографією (SiO_2 60, ацетон).

Т. пл. 175°C (розкладання).

ІЧ (KBr): 1265 (ОН вигин), 1236 (C-F), 1051 (SO), 1005 cm^{-1} (C-O).

^1H -ЯМР (CD_3OD): δ (м.ч.) 2,72 (с, 3H, CH_3), 4,39 (с, 2H, CH_2), 7,14-7,23 (м, 2H, 4-F-Ph), 7,39 (д, 1H, 2,6Гц, 3-Cl-Ph C^2 -H), 7,42-7,49 (м, 6H, 4-Pyr, 4-F-Ph і 3-Cl-Ph C^4 -H), 8,43-8,46 (м, 2H, 4-Pyr).

Приклад 19

4-[5-(4-Фторфеніл)-4-піридин-4-іл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил]-2-метансульфінілфенол (19)

З використанням загального способу В (2,5 години, кімнатна температура) вказану в заголовку сполуку одержували з 1a (0,27г; 1,0ммоль) і 8с (0,14г; 0,8ммоль) з додаванням розчину H_2O_2 35%-ної концентрації після розтирання з ацетоном.

Т. пл. 185°C (розкладання).

ІЧ (KBr): 1296 (ОН вигин), 1230 (C-F), 1062 ($\text{S}=\text{O}$), 1013 cm^{-1} (C-O).

^1H -ЯМР (CD_3OD): δ (2,70 (с, 3H, CH_3), 4,28 (с, 2H, CH_2), 6,78 (д, 1H, 8,3Гц, 4-НО-Ph C^3 -H), 7,12-7,21 (м, 2H, 4-F-Ph), 7,28 (дд, 1H, 2,2/8,3Гц, 4-НО-Ph C^2 -H), 7,39-7,46 (м, 5H, 4-Pyr, 4-F-Ph і 4-НО-Ph C^6 -H), 8,40 (м, 2H, 4-Pyr).

Приклад 20

4-Фтор-N-метокси-N-метилбензамід (20)

Суспензію 4-фторбензойної кислоти (20г, 143ммоль) в хлористому тіонілі (130г; 1,1ммоль) перемішували при кипінні зі зворотним холодильником протягом 6 годин; інтенсивне виділення газу, прозорий розчин приблизно через 10 хвилин, поглиблення забарвлення з жовтого до оранжевого. Надлишок хлористого тіонілу видаляли перегонкою (спочатку атмосферний тиск/40°C, потім мембранний вакуумний насос/40°C). Перегонкою залишку 4-фторбензоїлхлорид відганяли з використанням мембранного вакуумного насосу при 90°C над короткою колоною. Продукт реакції кристалізувався при зберіганні в холодильнику (n_D^{20} 1,5315; т. пл. 9°C; вихід 20г/89%). Свіжоперегнаний триетиламін (29мл) додавали до суспензії гідрохлориду N,O-диметилгідроксиламіну (9,0г; 92ммоль) в CH_2Cl_2 (75мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім охолоджували до -10°C. При охолодженні до первинного завантаження протягом 6 хвилин додавали краплями 4-фторбензоїлхлорид (13,5г; 85ммоль). По закінченні додавання охолодження видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Світло-коричневу суспензію виливали на H_2O (100мл). Органічну фазу видаляли і водну фазу екстрагували діетиловим ефіром (2х). Об'єднаний екстракт промивали насиченим розчином NaCl, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Маслянистий коричневий залишок кристалізувався при охолодженні і потиранні. Неочищений продукт сушили з використанням масляного насоса (залишковий триетиламін) і вводили в реакції без додаткового очищення.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ (м.ч.) 3,37 (с, 3H, NCH_3), 3,54 (с, 3H, OCH_3), 7,04-7,13 (м, 2H, 4-F-Ph), 7,71-7,78 (м, 2H, 4-F-Ph).

Приклад 21

2-(2-Хлорпіридин-4-іл)-1-(4-фторфеніл)етанол (21a)

У двогорлу колбу, висушену нагріванням і продуванням аргоном, додавали краплями n-BuLi

(розчин 15%-ної концентрації в н-гексані, 45мл, 104ммоль) до охолодженого до -85°C розчину діізопропіламіну (15мл, 106ммоль) в абс. ТГФ (150мл), при цьому температура підвищувалась до -50°C. По закінченні додавання світло-жовтий розчин перемішували при -85°C протягом 55хв. При -85°C до первинної суміші додавали розчин 2-хлор-4-метилпіридину (2-хлор-у-піколін, 8,6г; 68ммоль) в абс. ТГФ (75мл); температура підвищувалась до -50°C, первинне забарвлення змінювалось на пурпурне. По закінченні додавання реакційну суміш перемішували при -85°C протягом 1 години і протягом 3 хвилин при даній температурі додавали розчин 20 (12,4г; 68ммоль) в абс. ТГФ (75мл); при цьому температура підвищувалась до -60°C. Реакційну суміш, що являла собою пурпурну суспензію, перемішували при -85°C протягом 1 години і потім, протягом 1 години, нагрівали до 0°C. Суміш виливали в насичений розчин NaCl (300мл), понад якого знаходився етилацетат (300мл). Органічну фазу видаляли і водну фазу екстрагували етилацетатом (2x250мл), при цьому світло-жовтий пінистий осад 1,3-біс-(2-хлорпіридин-4-іл)-2-(4-фторфеніл)пропан-2-олу відділявся на межі розділ фаз. Об'єднаний органічний екстракт промивали насиченим розчином NaCl, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Маслянистий залишок вмішували в невелику кількість трет-бутилметилового ефіру і зберігали при 4°C протягом ночі. Кристали відфільтровували і сушили.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 4,26 (с, 2H, CH₂), 7,11-7,26 (м, 4H, C³-H 2-Cl-Pyr і 4-F-Ph), 7,99-8,06 (м, 2H, 4-F-Ph), 8,35 (дд, 1H, 0,6/5,1Гц, C⁶-H 2-Cl-Pyr).

1-(4-Фторфеніл)-2-(2-фторпіридин-4-іл)етанон (21b)

21b одержували з 2-фтор-4-метилпіридину (13,9г; 125ммоль) з використанням способу, описаного для синтезу 21a.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 4,32 (с, 2H, CH₂), 6,85-6,86 (м, 1H, C³-H 2-F-Pyr), 7,08-7,19 (м, 3H, C⁵-H 2-F-Pyr і 4-F-Ph), 8,00-8,07 (м, 2H, 4-F-Ph), 8,18 (д, 1H, 5,1Гц, C⁶-H 2-F-Pyr).

2-(2-Бромпіридин-4-іл)-1-(4-фторфеніл)етанон (21с)

21с одержували з 2-бром-4-метилпіридину (9,6г; 56ммоль) з використанням способу, описаного для синтезу 21a.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 4,35 (с, 2H, CH₂), 7,17-7,37 (м, 3H, 2-Br-Pyr і 4-F-Ph), 7,50 (с, 1H, C³-H 2-Br-Pyr), 8,07-8,15 (м, 2H, 4-F-Ph), 8,42 (д, 1H, 5,1Гц, C⁶-H 2-Br-Pyr).

Приклад 22

1-(2-Хлорпіридин-4-іл)-2-(4-фторфеніл)етан-1,2-діон-1-оксим (22a)

При перемішуванні і охолодженні на водяній бані (приблизно 10°C) розчин NaNO₂ (0,85г; 12,3ммоль) в H₂O (10мл) додавали краплями протягом 2,5 хвилин до розчину 21a (3,0г; 12ммоль) в крижаній оцтовій кислоті. По закінченні додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 години, додавали H₂O (60мл) і перемішування при кімнатній температурі продовжували протягом 3

годин. Світло-бежевий осад відфільтровували, промивали водою і сушили при зниженому тиску над CaCl₂.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ (м.ч.) 7,34-7,52 (м, 4H, C³-H 2-Cl-Pyr і 4-F-Ph), 7,93-8,00 (м, 2H, 4-F-Ph), 8,47 (д, 1H, 5,2Гц, C⁶-H 2-Cl-Pyr), 12,71 (ушир.с, 1H, обмінюваний, OH).

1-(2-Фторпіридин-4-іл)-2-(4-фторфеніл)етан-1,2-діон-1-оксим (22b)

22b одержували з 21b (10,0г; 43ммоль) з використанням способу, описаного для синтезу 22a.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ (м.ч.) 7,19-7,20 (м, 1H, C³-H 2-F-Pyr), 7,35-7,47 (м, 3H, C⁵-H 2-F-Pyr і 4-F-Ph), 7,91-7,98 (м, 2H, 4-F-Ph), 8,29 (д, 1H, 5,3Гц, C⁶-H 2-F-Pyr), 12,69 (ушир.с, 1H, обмінюваний, OH).

1-(4-Фторфеніл)-2-(2-ізопропоксипіридин-4-іл)етан-1,2-діон-1-оксим (22с)

Розчин 22b (200мг; 0,76ммоль) в насиченому HCl ізопропанолі (15мл) перемішували при кипінні зі зворотним холодильником протягом 2,5 годин. Розчин концентрували і жовтувато-білий залишок розтирали з невеликою кількістю етанолу, відфільтровували і сушили.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ (м.ч.) 1,24 (д, 6H, 6,2Гц, 2xCH₃), 5,15-5,27 (м, 1H, метин-H), 6,54 (с, 1H, C³-H 2-ізо-O-Pyr), 7,08 (дд, 1H, 1,2/5,3Гц, C⁵-H 2-ізо-O-Pyr), 7,36-7,49 (м, 2H, 4-F-Ph), 7,88-7,97 (м, 2H, 4-F-Ph), 8,19 (д, 1H, 5,4Гц, C⁶-H 2-ізо-O-Pyr), 12,44 (ушир.с, 1H, обмінюваний, OH).

1-(2-Бромпіридин-4-іл)-2-(4-фторфеніл)етан-1,2-діон-1-оксим (22d)

22d одержували з 21с (5,0г; 17ммоль) з використанням способу, описаного для синтезу 22a.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ (м.ч.) 7,40-7,48 (м, 3H, C³-H 2-Br-Pyr і 4-F-Ph), 7,65 (д, 1H, 0,8Гц, C⁵-H 2-Br-Pyr), 7,93-8,01 (м, 2H, 4-F-Ph), 8,45 (д, 1H, 5,2Гц, C⁶-H 2-Br-Pyr), 12,72 (ушир.с, 1H, обмінюваний, OH).

Приклад 23

Гідрохлорид 2-аміно-2-(2-хлорпіридин-4-іл)-1-(4-фторфеніл)етанону (23л)

При обережному нагріванні 22a (1,5г; 45,4ммоль) розчиняли в метанолі (15мл). Розчин охолоджували до кімнатної температури, додавали HCl-вмісний метанол і суміш перенесли в двогорлу колбу. Вводили в колбу з первинною сумішшю 10% Pd-C (15мг). Реакційну колбу вакуумували з використанням масляного насоса і потім вводили H₂ через капіляр для введення газу (4х). При кімнатній температурі суспензію струшували в закритій тригорлій колбі в атмосфері H₂ (240 ударів на хвилину) доти, доки вихідна речовина не переставала виявлятися за даними тонкошарової хроматографії (6 годин). Суспензію фільтрували і каталізатор промивали великою кількістю метанолу. Об'єднаний фільтрат концентрували і твердий аморфний залишок кольору гірчиці сушили з використанням масляного насоса. Неочищений продукт використали без додаткового очищення на наступній реакційній стадії.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ (м.ч.) 6,53 (ушир.с, 1H, метин-H), 7,35-7,45 (м, 2H, 4-F-Ph), 7,59 (дд, 1H,

1,5/5,2Гц, C^5 -Н, 2-С1-Рур), 7,85 (д, 1Н, 0,9Гц, C^3 -Н, 2-С1-Рур), 8,17-8,25 (м, 2Н, 4-Ф-Ph), 8,49 (д, 1Н, 4,9Гц, C^6 -Н, 2-С1-Рур), 9,33 (ушир.с, 3Н, що обмінюється, NH_3^+).

Гідрохлорид 2-аміно-2-(2-фторпіридин-4-іл)-1-(4-фторфеніл)етанону (23b)

При обережному нагріванні 22b (5,0г; 19ммоль) розчиняли в НСІ-вмісному ізопропанолі (IsOH/IsOH, насичений НСІ, 1+1, 60мл). Жовтуватий розчин охолоджували до кімнатної температури і переносили в двогорлу колбу (100мл). Реакційну колбу вакуумували з використанням масляного насоса і потім вводили H_2 через капіляр для введення газу (4х). При кімнатній температурі суспензію струхували в закритій тригорлій колбі в атмосфері H_2 (240 ударів на хвилину) доти, доки вихідна речовина не переставала виявлятися за даними тонкошарової хроматографії (6,5 годин). Каталізатор відфільтровували. Залишок після фільтрування промивали великою кількістю метанолу (приблизно 800мл). Об'єднані фільтрати концентрували і твердий аморфний залишок сушили на масляному насосі. Неочищений продукт використали без додаткового очищення на наступній реакційній стадії.

1H -ЯМР (DMCO- d_6): δ (м.ч.) 6,58 (ушир.с, 1Н, метин-Н), 7,33-7,41 (м, 2Н, 4-Ф-Ph), 7,54 (м, 2Н, C^3 -/ C^5 -Н 2-Ф-Рур), 8,14-8,25 (м, 2Н, 4-Ф-Ph), 8,30 (д, 1Н, 5,5Гц, C^6 -Н 2-Ф-Рур), 9,40 (ушир.с, 3Н, що обмінюється, NH_3^+).

Гідрохлорид 2-аміно-1-(4-фторфеніл)-2-(2-ізопропoxипіридин-4-іл)етанону (23с)

23с одержували з 22с (2,0г; 7,6ммоль) з використанням способу, описаного для синтезу 23а.

1H -ЯМР (DMCO- d_6): δ (м.ч.) 1,23 (д, 6Н, 5,6Гц, $2xCH_3$), 5,09-5,22 (м, 1Н, метин-Н, $CH(CH_3)_2$), 6,38-6,41 (ушир.с, 1Н, метин-Н, $CH-NH_3^+$), 7,00-7,08 (м, 2Н, 2-ізо-О-Рур), 7,33-7,46 (м, 2Н, 4-Ф-Ph), 8,14-8,23 (м, 3Н, 2-ізо-О-Рур і 4-Ф-Ph), 9,21 (ушир.с, 3Н, що обмінюється, NH_3^+).

Гідрохлорид 2-аміно-1-(4-фторфеніл)-2-(2-метоксипіридин-4-іл)етанону (23d) 23d одержаний при обробці 22b (7,5г; 29ммоль) в умовах, описаних для синтезу 23а.

1H -ЯМР (DMCO- d_6): δ (м.ч.) 3,83 (с, 3Н, CH_3), 6,44 (ушир.с, 1Н, метин-Н), 7,13-7,16 (м, 2Н, C^3 -/ C^5 -Н 2-МеО-Рур), 7,34-7,46 (м, 2Н, 4-Ф-Ph), 8,16-8,25 (м, 3Н, C^6 -Н 2-МеО-Рур і 4-Ф-Ph), 9,29 (ушир.с, 3Н, що обмінюється, NH_3^+). Гідрохлорид 2-аміно-1-(4-фторфеніл)-2-піридин-4-ілетанону (23е) 23е одержаний при обробці 22с (4,0г; 12,4ммоль) в умовах, описаних для синтезу 23b.

1H -ЯМР (DMCO- d_6): δ (м.ч.) 6,78 (ушир.с, 1Н, метин-Н), 7,32-7,38 (м, 2Н, 4-Ф-Ph), 8,07-8,13 (м, 2Н, 4-Рур), 8,17-8,27 (м, 2Н, 4-Ф-Ph), 8,92-8,95 (м, 2Н, 4-Рур), 9,43 (ушир.с, 3Н, що обмінюється, NH_3^+).

Гідрохлорид 2-аміно-2-(2-бромпіридин-4-іл)-1-(4-фторфеніл)етанону (23f) Розчин 22d (1,8г; 5,6ммоль) в абсолютному етанолі (30мл) охолоджували до $-10^\circ C$ і додавали концентровану сірчану кислоту (1,3мл). При охолодженні до первинної суміші додавали поступово цинковий пил (1,1г). Реакційну суміш перемішували при -

$10^\circ C$ протягом 30 хвилин і потім нагрівали до кімнатної температури. Сіро-зелену суспензію фільтрували і білий залишок ($ZnSO_4$) промивали великою кількістю етанолу. Об'єднаний жовтий фільтрат концентрували і твердий жовтуватий залишок сушили з використанням масляного насоса.

1H -ЯМР (DMCO- d_6): δ (м.ч.) 6,39 (ушир.с, 1Н, метин-Н), 7,35-7,44 (м, 2Н, 4-Ф-Ph), 7,56 (дд, 1Н, 1,4/5,1Гц, C^5 -Н 2-Br-Рур), 7,91 (с, 1Н, C^3 -Н2-Br-Рур), 8,12-8,19 (м, 2Н, 4-Ф-Ph), 8,46 (д, 1Н, 5,1Гц, C^6 -Н2-Br-Рур), 8,94 (ушир.с, 3Н, що обмінюється, NH_3^+).

Приклад 24

4-(2-Хлорпіридин-4-іл)-5-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроімідазол-2-іон (24а)

При обережному нагріванні 23а (2,9г; приблизно 9,6ммоль) розчиняли в абсолютному ДМФ (75мл). У прозорий оранжево-червоний розчин вводили тіоціанат калію (1,9г; 19,6ммоль), при цьому відразу ж спостерігалась опалесценція і забарвлення ставало більш світлим. Реакційну суміш перемішували при кипінні зі зворотним холодильником протягом 1,5 годин. Суспензію охолоджували до кімнатної температури і, при охолодженні H_2O , розбавляли краплями H_2O (приблизно 140мл). Жовтий осад відфільтровували, промивали H_2O і сушили при зниженому тиску над $CaCl_2$.

1H -ЯМР (DMCO- d_6): δ (м.ч.) 7,12-7,52 (м, 6Н, C^3 -/ C^5 -Н 2-С1-Рур і 4-Ф-Ph), 8,27 (д, 1Н, 5,2Гц, C^6 -Н 2-С1-Рур), 12,82 (ушир.с, 2Н, що обмінюється, $2xNH$).

4-(4-Фторфеніл)-5-(2-фторпіридин-4-іл)-1,3-дигідроімідазол-2-іон (24b)

24b одержували з 23b (6,1г; 20ммоль) з використанням способу, описаного для синтезу 24а.

1H -ЯМР (DMCO- d_6): δ (м.ч.) 7,12-7,16 (м, 2Н, C^3 -/ C^5 -Н 2-Ф-Рур), 7,28-7,27 (м, 2Н, 4-Ф-Ph), 7,46-7,55 (м, 2Н, 4-Ф-Ph), 8,13 (д, 1Н, 5,1Гц, C^6 -Н 2-Ф-Рур), 12,85 (ушир.с, 2Н, що обмінюється, $2xNH$).

4-(4-Фторфеніл)-5-(2-ізопропoxипіридин-4-іл)-1,3-дигідроімідазол-2-іон (24с)

24с одержували з 23с (2,5г; 7,6 моль) з використанням способу, описаного для синтезу 24а.

1H -ЯМР (DMCO- d_6): δ (м.ч.) 1,24 (д, 6Н, 6,2Гц, $2xCH_3$), 5,10-5,19 (м, 1Н, метин-Н), 6,69-6,76 (м, 2Н, 2-ізо-О-Рур), 7,24-7,32 (м, 2Н, 4-Ф-Ph), 7,42-7,49 (м, 2Н, 4-Ф-Ph), 8,02 (д, 1Н, 5,5Гц, C^6 -Н 2-ізо-О-Рур), 12,68 (ушир.с, 2Н, що обмінюється, $2xNH$).

4-(4-Фторфеніл)-5-(2-метоксипіридин-4-іл)-1,3-дигідроімідазол-2-іон (24d)

Тіоціанат калію (2г, 20,6ммоль) вводили в розчин 23d (3,2г; 10,8ммоль) в соляній кислоті 10%-ної концентрації (50мл). Реакційну суміш перемішували при кипінні зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Оранжевий розчин охолоджували і нейтралізували з використанням розчину $NaHCO_3$ 10%-ної концентрації. Осад відфільтровували, промивали H_2O і сушили при зниженому тиску над $CaCl_2$. Неочищений продукт розтирали з етанолом і нерозчинні компоненти відфільтровували. При зберіганні 24d випадав в осад з етанольного фільтрату.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ (м.ч.) 3,81 (с, 3H, OCH₃), 6,79-6,82 (м, 2H, C³=C⁵-H₂-MeO-Pyr), 7,26-7,50 (м, 4H, 4-F-Ph), 8,06 (д, 1H, 5,3Гц, C⁶-H 2-MeO-Pyr), 12,65 (ушир.с, 2H, що обмінюється, 2xNH).

Приклад 25

2-Хлор-4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-3H-імідазол-4-іл]піридин (25a)

З використанням загального способу А вказану в заголовку сполуку одержували з 24a (0,5г; 1,6ммоль) і йодистого метилу (0,35г; 2,5ммоль) після проведення реакції протягом 12 годин і очищення колонковою хроматографією (Al₂O₃, CH₂Cl₂/етилацетат 1+1).

Т. пл. 236°C.

ІЧ (ATR): 3126, 3057, 2929, 1591, 1529, 1499, 1389, 1231 (C-F), 1159, 996, 976, 844, 780 см⁻¹.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ (м.ч.) 2,62 (с, 1H, CH₃), 7,27-7,36 (м, 3H, 2-Cl-Pyr і 4-F-Ph), 7,45-7,55 (м, 3H, 2-Cl-Pyr і 4-F-Ph), 8,24 (д, 1H, 5,1Гц, C⁶-H 2-Cl-Pyr), 12,85 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

2-Фтор-4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-3H-імідазол-4-іл]піридин (25b)

З використанням загального способу А вказану в заголовку сполуку одержували з 24b (1,4г; 9,9ммоль) і йодистого метилу (1,4г; 9,9ммоль) після проведення реакції протягом 40 годин. Неочищений продукт кип'ятили з сумішшю CH₂Cl₂/етилацетат (1+1). Об'єднаний органічний екстракт знебарвлювали з використанням Al₂O₃ і одержаний після концентрування фільтрату залишок розтирали з невеликою кількістю EtOH. Т. пл. 224°C.

ІЧ (ATR): 3073, 1609, 1497, 1421, 1234 (C-F), 1159, 1002, 883, 851, 833, 815 см⁻¹.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ (м.ч.) 2,62 (с, 3H, CH₃), 7,08 (с, 1H, C³-H 2-F-Pyr), 7,26-7,35 (м, 3H, C⁵-H 2-F-Pyr і 4-F-Ph), 7,46-7,54 (м, 2H, 4-F-Ph), 8,08 (д, 1H, 5,3Гц, C⁶-H 2-F-Pyr), 12,85 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-3H-імідазол-4-іл]-2-ізопропоксипіридин (25c)

NaH (55-65%; 1,0г; приблизно 23ммоль) вводили в розчин 24c (4,0г; 13,8ммоль) в абсолютному ТГФ (60мл). Цю первинну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин і додавали краплями розчин йодистого метилу (2,2г; 17,3ммоль) в абсолютному ТГФ (5мл) при охолодженні H₂O. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Прозорий коричневий розчин концентрували і залишок вміщували в H₂O. Водний розчин нейтралізували з використанням соляної кислоти 10%-ної концентрації і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднаний органічний екстракт промивали насиченим розчином NaCl, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Напівтвердий залишок екстрагували киплячим трет-бутилметиловим ефіром (2x) і фільтрували. Прозорий ефірний фільтрат концентрували, і твердий залишок розтирали з невеликою кількістю трет-бутилметилового ефіру, фільтрували і сушили. Додаткову кількість реакційного продукту одержували розділенням маточного розчину колонковою хроматографією (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/етилацетат, 1+1). Т. пл. 141°C.

ІЧ (ATR): 2928, 1610, 1544, 1509, 1412, 1314, 1222 (C-F), 1104, 1005, 954, 865, 843, 816 см⁻¹.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ (м.ч.) 1,28 (д, 6H, 6,1Гц, 2xCH₃), 2,63 (с, 3H, SCH₃), 5,08-5,14 (м, 1H, метин-Н), 6,76 (с, 1H, C³-H 2-ізо-О-Пур), 6,88 (дд, 1H, 1,4/5,4Гц, C⁵-H 2-ізо-О-Пур), 7,10-7,19 (м, 2H, 4-F-Ph), 7,40-7,47 (м, 2H, 4-F-Ph), 7,95 (дд, 1H, 0,7/5,4Гц, C⁶-H 2-ізо-О-Пур).

4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-3H-імідазол-4-іл]-2-метоксипіридин (25d)

Розчин 24d (1,0г; 3,3ммоль) і йодистого метилу (5,6г; 39ммоль) в метанолі (50мл) перемішували при кипінні із зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували і фільтрували. Фільтрат концентрували і залишок вміщували в етанол. Нерозчинні компоненти відфільтровували і фільтрат концентрували. Залишок вміщували в CH₂Cl₂/EtOH (9+1). Нерозчинні компоненти відфільтровували і фільтрат розділяли колонковою хроматографією (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH, 9+1). Т. пл. 158°C.

ІЧ (ATR): 1618, 1608, 1497, 1391, 1222 (C-F), 1212, 1036, 835, 825 см⁻¹.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ (м.ч.) 2,67 (с, 3H, SCH₃), 3,90 (с, 3H, OCH₃), 6,87-6,89 (м, 1H, C³-H 2-MeO-Pyr), 6,98 (дд, 1H, 1,5/5,5Гц, C⁵-H₂-MeO-Pyr), 7,16-7,24 (м, 2H, 4-F-Ph), 7,46-7,53 (м, 2H, 4-F-Ph), 8,03 (дд, 1H, 0,7/5,5Гц, C⁶-H 2-MeO-Pyr).

4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-3H-імідазол-4-іл]-1H-піридин-2-он (25e)

При обробці 23d (8,8г; 31ммоль) тіоціанатом калію в киплячому ДМФ аналогічно способу, описаному для 24a, 25 є був одержаний як єдиний продукт реакції. Т. пл. 314°C (розкладання). Після циклізації, що приводить до 1,3-дигідроімідазолтіону, метильна група з метоксильного замісника переходить до нуклеофільного атома сірки тіону з утворенням, по-перше, 2-метилсульфаніл-3H-імідазолу і, по-друге, 2-гідроксипіридин/1H-піридин-2-ону.

ІЧ (ATR): 1634 (піридон I), 1610, 1557 (піридон II), 1493, 1220 (C-F), 968, 837, 800 см⁻¹.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ (м.ч.) 2,61 (с, 3H, SCH₃), 6,16 (ушир.с, 1H, C³-H піридон), 6,34 (с, 1H, C⁵-H піридон), 7,25-7,33 (м, 3H, C⁶-піридон і 4-F-Ph), 7,46-7,53 (м, 2H, 4-F-Ph), 11,38 (ушир.с, 1H, обмінюваний, піридон-NH), 12,71 (ушир.с, 1H, обмінюваний, імідазол-NH).

Бензил-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-3H-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін (25f)

З використанням загального способу С, вказану в заголовку сполуку одержували з 25b (0,2г; 0,7ммоль) і бензиламіну (0,8г; 7,5ммоль) після проведення реакції протягом 5 годин при температурі 160°C і розділення колонковою хроматографією (Al₂O₃, CH₂Cl₂/етилацетат 1+1). Т. пл. 152°C (розкладання).

ІЧ (ATR): 3234 (NH), 3006, 2916, 1601, 1583, 1501, 1451, 1432, 1353, 1225 (C-F), 1074, 844, 813, 729, 695 см⁻¹.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ (м.ч.) 2,59 (с, 3H, CH₃), 4,37 (с, 2H, CH₂), 6,56-6,59 (м, 2H, C³-/C⁵-H 2-аміно-Пур), 7,04-7,44 (м, 9H, Ph і 4-F-Ph), 7,83 (д, 1H, 5,6Гц, C⁶-H 2-аміно-Пур).

(4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-3Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл)-(4-метоксибензил)амін (25g)

З використанням загального способу С, вказану в заголовку сполуку одержували з 25b (0,44 г; 1,5 ммоль) і 4-метоксибензиламіну (2,0 г; 14,6 ммоль) після проведення реакції протягом 7 годин при температурі 160°C і розділення колонковою хроматографією (SiO₂, CH₂Cl₂/EtOH 9+1). Т. пл. 207°C.

ІЧ (ATR): 1598, 1558, 1510, 1244, 1217 (C-F), 846, 812 см⁻¹.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ (м.ч.) 2,61 (с, 3H, SCH₃), 3,75 (с, 3H, OCH₃), 4,30 (с, 2H, CH₂), 6,56-6,59 (м, 2H, C³/C⁵-H 2-аміно-Пур), 6,81-7,30 (м, 6H, 4-MeO-Ph і 4-F-Ph), 7,39-7,46 (м, 2H, 4-F-Ph), 7,84 (д, 1H, 6,0Гц, C⁶-H 2-аміно-Пур).

{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-3Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-(4-метилбензил)амін (25h)

З використанням загального способу С, вказану в заголовку сполуку одержували з 25b (0,2 г; 0,7 ммоль) і 4-метилбензиламіну (0,85 г; 7,0 ммоль) після проведення реакції протягом 6 годин при 160°C і розділення колонковою хроматографією (SiO₂, CH₂Cl₂/EtOH 9+1). Т. пл. 185°C.

ІЧ (ATR): 1600, 1559, 1502, 1427, 1218 (C-F), 844, 809 см⁻¹.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ (м.ч.) 2,29 (с, 3H, CH₃), 2,60 (с, 3H, SCH₃), 4,32 (с, 2H, CH₂), 6,57-6,60 (м, 2H, C³/C⁵-H 2-аміно-Пур), 7,05-7,50 (м, 8H, 4-Me-Ph і 4-F-Ph), 7,83 (д, 1H, 5,3Гц, C⁶-H 2-аміно-Пур).

(4-Хлорбензил)-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-3Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін (25i)

З використанням загального способу С, вказану в заголовку сполуку одержували з 25b (0,2 г; 0,7 ммоль) і 4-хлорбензиламіну (1,0 г; 7,0 ммоль) після проведення реакції протягом 5,5 годин при кипінні із зворотним холодильником і розділення колонковою хроматографією (SiO₂, CH₂Cl₂/EtOH 9+1). Т. пл. 195°C.

ІЧ (ATR): 3409, 1597, 1549, 1502, 1489, 1422, 1218 (C-F), 843, 814, 793 см⁻¹.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ (м.ч.) 2,60 (с, 3H, SCH₃), 4,38 (с, 2H, CH₂), 6,57-6,60 (м, 2H, C³/C⁵-H 2-аміно-Пур), 7,05-7,14 (м, 2H, 4-F-Ph), 7,22-7,30 (м, 4H, 4-Cl-Ph), 7,38-7,45 (м, 2H, 4-F-Ph), 7,83 (д, 1H, 5,7Гц, C⁶-H 2-аміно-Пур).

(3,4-Дихлорбензил)-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-3Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін (25j)

З використанням загального способу С, вказану в заголовку сполуку одержували з 25b (0,2 г; 0,7 ммоль) і 3,4-дихлорбензиламіну (1,2 г; 6,8 ммоль) після проведення реакції протягом 7,5 годин при 160°C і розділення колонковою хроматографією (SiO₂, CH₂Cl₂/EtOH 9+1). Т. пл. 212°C.

ІЧ (ATR): 3409, 1600, 1552, 1509, 1490, 1424, 1225 (C-F), 842, 827, 813 см⁻¹.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ (м.ч.) 2,60 (с, 3H, SCH₃), 4,39 (с, 2H, CH₂), 6,56-6,62 (м, 2H, C³/C⁵-H 2-

аміно-Пур), 7,06-7,50 (м, 7H, 3,4-ди-Cl-Ph і 4-F-Ph), 7,84 (д, 1H, 5,5Гц, C⁶-H 2-аміно-Пур).

{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-3Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-феніламін (25k)

З використанням загального способу С, вказану в заголовку сполуку одержували з 25b (0,2 г; 0,7 ммоль) і аніліну (0,65 г; 7,0 ммоль) після проведення реакції протягом 6 годин при кипінні зі зворотним холодильником і розділення колонковою хроматографією (SiO₂, CH₂Cl₂/EtOH 9+1). Т. пл. 228°C.

ІЧ (ATR): 3031, 1610, 1590, 1561, 1504, 1433, 1265, 1225 (C-F), 839, 827, 749, 695 см⁻¹.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.ч.) 2,62 (с, 3H, CH₃), 5,95-6,13 (м, 2H, C³/C⁵-H 2-аміно-Пур), 6,68-7,60 (м, 9H, Ph і 4-F-Ph), 7,97-8,01 (м, 1H, C⁶-H, 2-аміно-Пур), 8,99 (ушир.с, 1H, обмінюваний, аніліно-NH), 12,68 (ушир.с, 1H, обмінюваний, імідазол-NH).

{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-3Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-фенетиламін (25l)

З використанням загального способу С, вказану в заголовку сполуку одержували з 25b (0,2 г; 0,7 ммоль) і 2-фенетиламіну (0,85 г; 7,0 ммоль) після проведення реакції протягом 5,5 годин при 160°C і розділення колонковою хроматографією (SiO₂, CH₂Cl₂/EtOH 9+1). Т. пл. 99°C.

ІЧ (ATR): 3409, 1604, 1546, 1504, 1220 (C-F), 838, 813, 698 см⁻¹.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ (м.ч.) 2,61 (с, 3H, SCH₃), 2,81 (т, 2H, 7,7Гц, NCH₂), 3,41 (т, 2H, 7,7Гц, CH₂Ph), 6,55-6,57 (м, 2H, C³/C⁵-H 2-аміно-Пур), 7,08-7,26 (м, 7H, Ph і 4-F-Ph), 7,42-7,49 (м, 2H, 4-F-Ph), 7,82 (д, 1H, 6,1Гц, C⁶-H 2-аміно-Пур).

(RS)-{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-3Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-(1-феніл етил)амін (25m)

З використанням загального способу С, вказану в заголовку сполуку одержували з 25b (0,2 г; 0,7 ммоль) і (RS)-1-фенілетиламіну (0,80 г; 6,6 ммоль) після проведення реакції протягом 7 годин при 160°C і розділення колонковою хроматографією (SiO₂, CH₂Cl₂/EtOH 9+1). Т. пл. 117-119°C.

ІЧ (ATR): 2926, 1607, 1547, 1502, 1434, 1221 (C-F), 1157, 838, 814, 699 см⁻¹.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.ч.) 1,37 (д, 3H, 5,5Гц, CH₃), 2,58 (с, 3H, SCH₃), 4,82-5,03 (м, 1H, метин-Н), 6,39-7,74 (м, 12H, Ph, 2-аміно-Пур і 4-F-Ph), 12,57 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

(R)-{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-3Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-(1-фенілетил)амін (25n)

З використанням загального способу С, вказану в заголовку сполуку одержували з 25b (0,2 г; 0,7 ммоль) і (R)-1-фенілетиламіну (0,80 г; 6,6 ммоль) після проведення реакції протягом 7 годин при 170°C і розділення колонковою хроматографією (SiO₂, CH₂Cl₂/етилацетат 1+1). Т. пл. 117-119°C.

ІЧ (ATR): 2926, 1607, 1547, 1502, 1434, 1221 (C-F), 1157, 838, 814, 699 см⁻¹.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ (мл.) 1,44 (д, 3H, 6,9Гц, CH₃), 2,59 (с, 3H, SCH₃), 4,62-4,69 (м, 1H, метин-Н), 6,47-6,57 (м, 2H, C³/C⁵-H 2-аміно-Пур), 7,05-7,42 (м, 9H, Ph і 4-F-Ph), 7,80 (д, 1H, 5,5Гц, C⁶-H 2-аміно-Пур).

(S)-{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-3Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-(1-фенілетил)амін (25o)

З використанням загального способу С, вказану в заголовку сполуку одержували з 25b (0,2г; 0,7ммоль) і (S)-1-фенілетиламіну (0,80г; 6,6ммоль) після проведення реакції протягом 13 годин при 170°C і розділення колонковою хроматографією (SiO₂, CH₂Cl₂/етилацетат 1+1). Т. пл. 117-119°C.

ІЧ (ATR): 2926, 1607, 1547, 1502, 1434, 1221 (C-F), 1157, 838, 814, 699 см⁻¹.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ (мл.) 1,44 (д, 3H, 6,9Гц, CH₃), 2,59 (с, 3H, SCH₃), 4,62-4,69 (м, 1H, метин-H), 6,47-6,57 (м, 2H, C³/C⁵-H2-аміно-Пур), 7,05-7,42 (м, 9H, Ph і 4-F-Ph), 7,80 (дд, 1H, 0,5/5,5Гц, C⁶-H 2-аміно-Пур).

Бензил-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-3Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл} метиламін (25p)

З використанням загального способу С, вказану в заголовку сполуку одержували з 25b (0,2г; 0,7ммоль) і N-метилбензиламіну (0,85г; 7,0ммоль) після проведення реакції протягом 7 годин при 180°C і двох розділень колонковою хроматографією (SiO₂, CH₂Cl₂/етилацетат 1+1). Т. пл. 79°C.

ІЧ (ATR): 2924, 1601, 1494, 1407, 1219 (C-F), 837, 810, 730, 696 см⁻¹.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ (мл.) 2,60 (с, 3H, SCH₃), 2,97 (с, 3H, NCH₃), 4,64 (с, 2H, CH₂), 6,64-6,66 (м, 2H, C³/C⁵-H 2-аміно-Пур), 7,02-7,45 (м, 9H, Ph і 4-F-Ph), 7,96 (д, 1H, 5,0Гц, C⁶-H 2-аміно-Пур).

Сполуки, перераховані нижче в таблиці 2, були одержані з використанням вищезгаданого способу.

Таблиця 2

Прикл.	Спосіб	Назва	Структура
25q	C	(4-Фторфеніл)-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]-піридин-2-іл}амін	
25r	C	(4-Хлорфеніл)-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]-піридин-2-іл}амін	
25s	C	(4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]-піридин-2-іл)-м-толіламін	
25t	C	(2,4-Дифторфеніл)-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
25u	C	(2,4-Дихлорфеніл)-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
25v	C	{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-(1-фенілпропіл)амін	
25w	C	(3,3-Дифенілпропіл)-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	

25x	C	{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}нафтален-1-іл-метиламін	
25y	C	{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}нафтален-2-іл-метиламін	

Приклад 26

4-[2-Бензилсульфаніл-5-(4-фторфеніл)-3Н-імідазол-4-іл]-2-хлорпіридин(26a)

З використанням загального способу А вказану в заголовку сполуку одержували з 24a (0,3г; 1,0ммоль) і хлористого бензилу (0,12г; 1,0ммоль) після проведення реакції протягом 6 годин і розділення колонковою хроматографією (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1). Т. пл. 223°C.

ІЧ (ATR): 2939, 1591, 1530, 1505, 1233 (C-F), 997, 838, 782, 700 см⁻¹.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.ч.) 4,43 (с, 2H, CH₂), 7,27-7,47 (м, 11H, 2-Cl-Пур, Ph і 4-F-Ph), 8,26 (д, 1H, 5,2Гц, C⁶-H 2-Cl-Пур), 12,94 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

4-[2-Бензилсульфаніл-5-(4-фторфеніл)-3Н-імідазол-4-іл]-2-фторпіридин(26b)

З використанням загального способу А вказану в заголовку сполуку одержували з 24b (5,1г; 17,6 ммоль) і бромистого бензилу (9,2г; 54ммоль) після проведення реакції протягом 1,5 годин і розділення колонковою хроматографією (АШ₂О₃, CH₂Cl₂/етилацетат 1+1). Т. пл. 174°C.

ІЧ (ATR): 3028, 2948, 1611, 1496, 1413, 1228 (C-F), 1203, 1003, 879, 838, 698 см⁻¹.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.ч.) 4,43 (с, 2H, CH₂), 7,11 (с, 1H, C³-H 2-F-Пур), 7,25-7,51 (м, 10H, C⁵-H 2-F-Пур, Ph і 4-F-Ph), 8,10 (д, 1H, 5,3Гц, C⁶-H 2-F-Пур), 12,93 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

Бензил-{4-[2-бензилсульфаніл-5-(4-фторфеніл)-3Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін (26c)

З використанням загального способу С вказану в заголовку сполуку одержували з 26b (0,2г; 0,53ммоль) і бензиламіну (0,60г; 5,6ммоль) після проведення реакції протягом 6 годин при 180°C і розділення колонковою хроматографією (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/етилацетат 1+1). Т. пл. 185°C.

ІЧ (ATR): 3407 (NH), 3025, 2855, 2713, 1599, 1550, 1489, 1356, 1220 (C-F), 1155, 840, 814, 693 см⁻¹.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ (мл.) 4,21 (с, 2H, NCH₂), 4,38 (с, 2H, SCH₂), 6,52-6,55 (м, 2H, C³/C⁵-H 2-аміно-Пур), 7,03-7,38 (м, 9H, Ph і 4-F-Ph), 7,83 (д, 1H, 5,7 Гц, C⁶-H 2-аміно-Пур).

(RS)-{4-[2-Бензилсульфаніл-5-(4-фторфеніл)-3Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-(1-фенілетил)амін (26d)

З використанням загального способу С вказану в заголовку сполуку одержували з 26b (0,2г; 0,53ммоль) і (RS)-1-фенілетиламіну (0,65г; 5,4ммоль) після проведення реакції протягом 15 годин при 150°C і розділення колонковою хроматографією (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/етилацетат 1+1). Т. пл. 145°C.

ІЧ (ATR): 3028, 1606, 1546, 1494, 1450, 1221 (C-F), 1157, 837, 813, 697 см⁻¹.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ (1,44 (д, 3H, 6,8Гц, CH₃), 4,22 (с, 2H, CH₂), 6,44-6,54 (м, 2H, C³/C⁵-H 2-аміно-Пур), 7,04-7,35 (м, 9H, Ph і 4-F-Ph), 7,80 (д, 1H, 5,4Гц, C⁶-H 2-аміно-Пур).

{4-[2-Бензилсульфаніл-5-(4-фторфеніл)-3Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-(4-метоксибензил)амін (26е)

З використанням загального способу С вказану в заголовку сполуку одержували з 26а (0,2г; 0,5ммоль) і 4-метоксибензиламіну (2,0г; 14,6ммоль) після проведення реакції протягом 22 годин при кипінні зі зворотним холодильником і розділення колонковою хроматографією (Al₂O₃, CH₂Cl₂/етилацетат 1+1). Т. пл. 196-200°C.

ІЧ (ATR): 1605, 1574, 1507, 1245, 1225 (C-F), 843, 814, 698 см⁻¹.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.ч.) 4,29 (с, 2H, ізомери «А» + «В», NCH₂), 4,35 (с, 2H, «А» + «В», SCH₂), 6,43-6,47 (м, 1H «А» + 2H «В», C⁵-H «А» і C³/C⁵-H «В», 2-аміно-Пур), 6,65 (с, 1H «А», C³-H2-аміно-Пур), 6,80-6,84 (м, 2H «А» + «В», 4-MeO-Ph), 7,14-7,51 (м, 11H «А» + «В», 4-MeO-Ph, Ph і 4-F-Ph), 7,79 (д, 1H «В», 5,4Гц, C⁶-H, 2-аміно-Пур), 7,91 (д, 1H, «А», 5,4Гц, C⁶-H, 2-аміно-Пур), 12,67 (ушир.с, 1H, обмінюваний, імідазол-NH), аміно-NH не видний.

4-[2-Бензилсульфаніл-5-(4-фторфеніл)-3Н-імідазол-4-іл]-2-метоксипіридин (26f)

Суспензію 25а (0,1г; 0,25ммоль) в метанольному розчині NaOCH₃ (30%, 2мл) розбавляли метанолом (5мл) і перемішували при кипінні зі зворотним холодильником протягом 13 годин. Реакційну суміш розбавляли H₂O і водний розчин екстрагували (CH₂Cl₂) (3х). Об'єднаний органічний екстракт промивали насиченим розчином NaCl, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Маслянистий залишок очищали колонковою хроматографією (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/етилацетат 1+1).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (м.ч.) 3,91 (с, 3H, OCH₃), 4,29 (с, 2H, CH₂), 6,91-6,95 (м, 1H, 2-MeO-Пур), 7,02-7,11 (м, 2H, 4-F-Ph), 7,27-7,38 (м, 7H, Ph і 4-F-Ph), 8,05 (д, 1H, 5,4Гц, C⁶-H 2-MeO-Пур), NH не видний.

Приклад 27

2-Хлор-4-[5-(4-фторфеніл)-2-(4-метансульфінілбензилсульфаніл)-3Н-імідазол-4-іл]піридин (27а)

NaH (55-65%; 0,1г; приблизно 2ммоль) вводили в розчин 24а (0,31г; 1,0ммоль) в абсолютному ТГФ (15мл). Первинну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин і додавали 4-метилсульфінілбензилхлорид (3, 0,19г; 1,0ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Жовто-коричневий розчин розбавляли H₂O і нейтралізували лимонною кислотою 10%-ної концентрації. ТГФ видаляли, і водний розчин екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднаний органічний екстракт промивали насиченим розчином NaCl (2х), сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Твердий залишок очищали колонковою хроматографією (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9,5+0,5). Т. пл. 179°C.

ІЧ (ATR): 3049, 1592, 1505, 1374, 1224 (C-F), 1086, 1030 (S=O), 1014, 989, 839, 816, 781 см⁻¹ (C-Cl).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.ч.) 2,71 (с, 3H, CH₃), 4,48 (с, 2H, CH₂), 7,25-8,24 (м, 10H, 2-Cl-Пур, 4-MeS(O)-Ph і 4-F-Ph), 8,26 (д, 1H, 5,3Гц, C⁶-H 2-Cl-Пур), 12,94 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH),

2-Фтор-4-[5-(4-фторфеніл)-2-(4-метансульфінілбензилсульфаніл)-3Н-імідазол-4-іл]піридин (27b)

З використанням загального способу А вказану в заголовку сполуку одержували з 24b (4,2г; 14,5ммоль) і 3 (4,1г; 22ммоль) після проведення реакції протягом 2 годин і розділення колонковою хроматографією (1. Al₂O₃, CH₂Cl₂/етилацетат 1+1; 2. SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1). Т. пл. 150°C.

ІЧ (ATR): 3061, 1610, 1506, 1408, 1227 (C-F), 1030 (S=O), 1016, 995, 978, 882, 839, 815 см⁻¹.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ (м.ч.) 2,71 (с, 3H, CH₃), 4,49 (с, 2H, CH₂), 7,10 (с, 1H, C³-H2-F-Пур), 7,30-7,37 (м, 3H, C⁵-H 2-F-Пур і 4-F-Ph), 7,47-7,67 (м, 6H, 4-F-Ph і 4-MeS(O)-Ph), 8,11 (д, 1H, 4,8Гц, C⁶-H 2-F-Пур), 12,95 (ушир.с, 1H, обмінюваний, NH).

Бензил-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-(4-метансульфінілбензилсульфаніл)-3Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін (27с)

З використанням загального способу С вказану в заголовку сполуку одержували з 27b (0,3г; 0,68ммоль) і бензиламіну (0,75г; 7,0ммоль) після проведення реакції протягом 7 годин при 170°C і розділення колонковою хроматографією (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 19+1). Т. пл. 149°C.

ІЧ (ATR): 3238, 3064, 1600, 1558, 1514, 1495, 1227 (C-F), 1034 (S=O), 1006, 982, 839, 814 см⁻¹.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ (м.ч.) 2,70 (с, 3H, CH₃), 4,21 (с, 2H, NCH₂), 4,32 (с, 2H, SCH₂), 6,51-6,55 (м, 2H, C³/C⁵-H 2-аміно-Пур), 7,03-7,42 (м, 13H, Ph, 4-MeS(O)-Ph і 4-F-Ph), 7,82 (д, 1H, 5,5Гц, C⁶-H 2-аміно-Пур).

(RS)-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-(4-метансульфінілбензилсульфаніл)-3Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-(1-фенілетил)амін (27d)

З використанням загального способу С вказану в заголовку сполуку одержували з 27b (0,3г; 0,68ммоль) і (RS)-1-фенілетиламіну (0,85г; 7,0ммоль) після проведення реакції протягом 10 годин при 170°C і розділення колонковою хроматографією (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1). Т. пл. 193°C.

ІЧ (ATR): 2967, 1606, 1547, 1502, 1221 (C-F), 1085, 1031 (S=O), 1014, 838, 814, 670 см⁻¹.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ (м.ч.) 1,45 (д, 3H, 6,8Гц, CH₃), 2,67 (с, 3H, S(O)CH₃), 4,28 (с, 2H, CH₂), 4,62-4,73 (м, 1H, метин-Н), 6,42-6,53 (м, 2H, C³/C⁵-H 2-аміно-Пур), 7,09-7,44 (м, 9H, Ph і 4-F-Ph), 8,21 (д, 1H, 5,0Гц, C⁶-H 2-F-Пур).

Сполуки, одержані способом С, представлені нижче в таблиці 3 (однак сполука №31 була одержана способом D).

Таблиця 3
Дані НМР

Приклад №	R ¹	¹ H-ЯМР спектр
		Розчинник δ (м.ч.)
28		DMSO-d ₆ 2,59 (с, 3H, -SCH ₃), 4,59 (т, 2H, J=4,74 Гц, >N-CH ₂ -), 6,46-6,71 (м, 2H, C3-C5-H 2-аміно-Пур), 6,91-6,94 (м, 2H, тіофен), 7,07 (т, 1H, обмінюваний, J=4,7 Гц, Рур-NH-), 7,16-7,23 (м, 1H, тіофен), 7,28-7,35 (м, 2H, 4-F-Phe), 7,41-7,50 (м, 2H, 4-F-Phe), 7,82-7,96 (м, 1H, C6-H 2-аміно-Пур), 12,61 (с, 1H, обмінюваний, імідазол-NH)
29		DMSO-d ₆ 2,60 (с, 3H, -SCH ₃), 4,41 (д, 2H, J=5,74 Гц, >N-CH ₂ -), 6,17 (д, 1H, J=3,12 Гц, C3-H фуран), 6,34-6,37 (м, 1H, C4-H фуран), 6,46-6,49 (м, 1H, C5-H 2-аміно-Пур), 6,65 (с, 1H, C3-H 2-аміно-Пур), 6,95 (т, 1H, J=6,00 Гц, Рур-NH-), 7,18-7,27 (м, 2H, 4-F-Phe), 7,44-7,55 (м, 3H, C5-H фуран і 4-F-Phe), 7,88 (д, 1H, J=4,70 Гц, C6-H 2-аміно-Пур), 12,62 (с, 1H, імідазол-NH)
30		DMSO-d ₆ 1,47-1,53 (м, 1H, C3-H тетрагідрофуран), 1,75-1,88 (м, 3H, C3-C5-H тетрагідрофуран), 2,59 (с, 3H, -SCH ₃), 3,20-3,28 (м, 2H, >N-CH ₂ -), 3,55-3,61 (м, 1H, C5-H тетрагідрофуран), 3,69-3,76 (м, 1H, C5-H тетрагідрофуран), 3,89-3,93 (м, 1H, метил-Н тетрагідрофураніамина), 6,39-6,68 (м, 3H, C3-C5-H 2-аміно-Пур і Рур-NH- (1H обмінюваний)), 7,15-7,31 (м, 2H, 4-F-Phe), 7,41-7,50 (м, 2H, 4-F-Phe), 7,76-7,92 (м, 1H, C6-H 2-аміно-Пур), 12,58 (с, 1H, обмінюваний, імідазол-NH)
31		CD ₃ OD 2,6 (с, 3H, -SCH ₃), 4,54 (с, 2H, >N-CH ₂ -), 6,60 (д, 2H, J=4,16 Гц, C3-C5-H 2-аміно-Пур), 7,03-7,12 (м, 2H, 4-F-Phe), 7,27-7,44 (м, 4H, C3-C5-H 2-амінометилпіридин і 4-F-Phe), 7,71-7,80 (м, 1H, C4-H 2-амінометил піридин), 7,84 (д, 1H, J=6,04 Гц, C6-H 2-аміно-Пур), 8,43-8,46 (м, 1H, C6-H 2-амінометил піридин)
32		CD ₃ OD 2,60 (с, 3H, -SCH ₃), 4,48 (с, 2H, >N-CH ₂ -), 6,59-6,62 (м, 2H, C3-C5-H 2-аміно-Пур), 7,06-7,14 (м, 2H, 4-F-Phe), 7,34-7,45 (м, 3H, 4-F-Phe і C5-H 3-амінометилпіридин), 7,73-7,78 (м, 1H, C4-H 3-амінометил піридин), 7,84 (д, 1H, J=6,18 Гц, C6-H 2-аміно-Пур), 8,37-8,40 (м, 1H, C6-H 3-амінометил піридин), 8,44-8,45 (м, 1H, C2-H 3-амінометил піридин)
33		DMSO-d ₆ 0,78-0,92 (м, 2H, циклогексан), 1,10-1,22 (м, 3H, циклогексан), 1,42-1,45 (м, 1H, метил-Н, циклогексаметиліамина), 1,64-1,70 (д, 5H, J=10,49 Гц, циклогексан), 2,59 (с, 3H, -SCH ₃), 2,93-3,02 (м, 2H, >N-CH ₂ -), 6,39-6,60 (м, 3H, C3-C5-H 2-аміно-Пур і Рур-NH- (1H обмінюваний)), 7,12-7,21 (м, 2H, 4-F-Phe), 7,40-7,53 (м, 2H, 4-F-Phe), 7,76-7,91 (м, 1H, C6-H 2-аміно-Пур), 12,60 (с, 1H, обмінюваний, імідазол-NH) CD ₃ OD 0,93 (т, 2H, J=11,05 Гц, циклогексан), 1,17-1,28 (м, 3H, циклогексан), 1,40-1,49 (м, 1H, метил-Н, циклогексан), 1,75 (д, 5H, J=11,47 Гц, циклогексан), 2,62 (с, 3H, -SCH ₃), 2,96-2,99 (м, 2H, >N-CH ₂ -), 6,54 (д, 2H, J=5,10 Гц, C3-C5-H 2-аміно-Пур), 7,14 (т, 2H, J=8,77 Гц, 4-F-Phe), 7,43-7,50 (м, 2H, 4-F-Phe), 7,80 (д, 1H, J=5,52 Гц, C6-H 2-аміно-Пур)
34		CD ₃ OD 1,75-1,86 (м, 1H, C3-H 1-амінопінади), 2,45-2,53 (м, 1H, C3-H 1-амінопінади), 2,61 (с, 3H, -SCH ₃), 2,82-3,22,96 (м, 2H, C2-H, 1-амінопінади), 5,25 (т, 1H, J=7,29 Гц, метил-Н 1-амінопінади), 6,56-6,59 (м, 1H, C5-H 2-аміно-Пур), 6,67 (с, 1H, C3-H 2-аміно-Пур), 7,07-7,25 (м, 6H, C4-C5-C6-C7-H 1-амінопінади і 4-F-Phe), 7,42-7,49 (м, 2H, 4-F-Phe), 7,84-7,87 (м, 1H, C6-H 2-аміно-Пур)
35		CD ₃ OD 2,62 (с, 3H, -SCH ₃), 3,04 (т, 2H, J=7,02 Гц, -CH ₂ - 2-(2-тіопілітетіламіна), 3,47 (т, 2H, J=7,04 Гц, >N-CH ₂ - 2-(2-тіопілітетіламіна), 6,56-6,59 (м, 2H, C3-C5-H 2-аміно-Пур), 6,83-6,85 (м, 1H, C3-H тіофен), 6,89-6,94 (м, 1H, C4-H тіофен), 7,09-7,29 (м, 3H, 4-F-Phe і C5-H тіофен), 7,43-7,50 (м, 2H, 4-F-Phe), 7,84 (д, 1H, J=6,12 Гц, C6-H 2-аміно-Пур)
36		CD ₃ OD 2,58 (с, 3H, -SCH ₃), 3,00-3,03 (м, 2H, -CH ₂ - 1,2-дифенілетіламіна), 4,73 (т, 1H, J=7,20 Гц, метил-Н, 1,2-дифенілетіламіна), 6,40 (с, 1H, C3-H 2-аміно-Пур), 6,55 (д, 1H, J=5,44 Гц, C5-H 2-аміно-Пур), 7,05-7,40 (м, 14H, 4-F-Phe і Ar-H і, 2-дифенілетіламіна), 7,77 (д, 1H, J=5,44 Гц, C6-H 2-аміно-Пур)

Приклад 37а

Циклогексил-4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін (37а)

2-Фтор-4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин (1,2г, 4ммоль), який відважували в однокоролу колбу місткістю 25мл, заздалегідь продути аргонном, суспендували в циклогексиліаміні (3,97г, 0,04моль), вводили захисну атмосферу аргону і потім нагрівали при кипінні аміну зі зворотним холодильником на масляній бані при температурі 160°C протягом 48 годин. Коричневу суспензію залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Потім додавали 30мл розчину цитрату Na (10%-ний розчин лимонної кислоти, pH 5, з концентрованим NaOH) і суміш перемішували протягом 10 хвилин і екстрагували двічі 30мл етилацетату.

Об'єднані органічні фази знову екстрагували двічі у кожному разі 30мл розчину цитрату Na (10%-ний розчин лимонної кислоти, pH 5, з концентрованим NaOH), потім 30мл розчину NaHCO₃ і екстрагували один раз насиченим розчином NaCl. Органічні фази сушили над Na₂SO₄ і концентрували з використанням роторного випарника, залишок кристалізували з 10мл.

Перекристалізацію проводили з суміші ізопропанол/вода (приблизно 5мл ІPrOH нагрівають і залишають охолоджуватись і повільно додають приблизно 5мл дистильованої води). Вихід: 0,76г (49,7%), чистота (за ВЕРХ) 96,6%.

Таким способом одержують сполуки формули І, представлені нижче в таблиці 4.

Таблиця 4

Прикл.	Спосіб	Назва	Структура
37б	С	4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]-2-метоксипіридин	
37с	С	Циклогексил-4-[5-(4-фторфеніл)-2-ізопропілсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
37д	С	Циклогексил-4-[5-(4-фторфеніл)-2-(2,2,2-трифторетилсульфаніл)-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
37е	С	Циклогексил-4-[5-(2,4-дифторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
37ф	С	Циклогексил-4-[5-(2,4-дифторфеніл)-2-етилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
37г	С	Циклогексил-4-[5-(2,4-дифторфеніл)-2-ізопропілсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
37h	С	Циклогексил-4-[5-(2,4-дифторфеніл)-2-(2,2,2-трифторетилсульфаніл)-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
37i	С	Циклогексил-4-[5-(2-метилсульфаніл-5-(3-трифторметилфеніл)-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
37j	С	Циклогексил-4-[5-(2-етилсульфаніл-5-(3-трифторметилфеніл)-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	

Сполуки, представлені нижче в таблиці 5, були одержані з використанням вищезгаданого способу.

Таблиця 5

Прикл.	Спосіб	Назва	Структура
38	Г	4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іламін	
39	С	Метил-4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
40	С	Етил-4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
41	С	Ізопропіл-4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
42	С	Метоксиетил-4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	

43	C	N,N-Диметиламіноетил-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
44	C	Гідроксипропіл-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
45	C	N'-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-N,N-дифенілетан-1,2-діамін	
46	H	Цинаміл-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
47	C	Циклопропіл-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
48	C	Циклопропілметил-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
49	C	Циклогептил-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
50	C	Біцикло[2.2.1]гепт-2-ил-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
51	C	Адамант-1-ил-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
52	C	Адамант-2-ил-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
53	C	{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-(тетрагідрофуран-3-іл)амін	
54	H	{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)амін	
55	C	(1-Етилпіролідин-2-ілметил)-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
56	C	{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-(2-піперидин-1-ілетил)амін	
57	C	{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-(2-морфолін-4-ілетил)амін	
58	C	{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-(1-метилпіперидин-4-іл)амін	

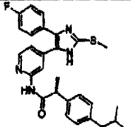
59	C	{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-(1-нафталін-2-іл)етил)амін	
60	C	{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-(1-нафталін-2-ілетил)амін	
61	H	2,2-Дифенілетил-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
62	H	Біфеніл-2-ілметил-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
63	H	{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-(3-фенілпропіл)амін	
64	C	{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}індан-2-іламін	
65	C	{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-(1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)амін	
66	C	{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-(1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-іл)амін	
67	C	{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}хінолін-2-ілметиламін	
68	C	{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}піридин-4-ілметиламін	
69	C	{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}хінолін-4-ілметиламін	
70	H	[1-(5-Хлортіофен-2-іл-етил)-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
71	C	{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}тіофен-3-ілметиламін	
72	C	Бензо[b]тіофен-2-ілметил-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
73	C	Бензофуран-2-ілметил-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	

74	H	(1-Бензофуран-2-ілети́л)-{4-[5-(4-фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амі́н	
75	C	(2,3-Дигідробензофуран-2-ілметил)-{4-[5-(4-фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амі́н	
76	C	{4-[5-(4-Фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}оксазол-2-ілметиламі́н	
77	C	Бензоксазол-2-ілметил-{4-[5-(4-фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амі́н	
78	C	2-{[4-[5-(4-Фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іламі́но}метил}-4-ізопропі́локсазол-5-ол	
79	C	N-{4-[5-(4-Фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-N'-(2-метилсульфані́лвіні́л)форма́мідин	
80	C	N-{4-[5-(4-Фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-N'-(1-метил-2-метилсульфані́лпропе́ніл)-форма́мідин	
81	C	N-{4-[5-(4-Фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-N'-(2-метилсульфані́лфені́л)форма́мідин	
82	C	{4-[5-(4-Фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-(2-метилгі́азол-5-ілметил)амі́н	
83	C	{4-[5-(4-Фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-(2-метилгі́азол-4-ілметил)амі́н	
84	C	{4-[5-(4-Фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-[2-(2-метиленамі́нофені́л-сульфані́л)етил]амі́н	
85	B	2-Бром-4-[5-(4-фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]піри́дин	
86	G	2-Азидо-4-[5-(4-фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]піри́дин	
87	D	2-Етоксі-4-[5-(4-фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]піри́дин	
88	C	4-[5-(4-Фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]-2-п-толі́лксипіри́дин	
89	C	2-(2,6-Дихлорфенокси)-4-[5-(4-фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]піри́дин	

90	D	2-Бензілокси-4-[5-(4-фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]піри́дин	
91	D	4-[5-(4-Фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]-2-фені́лтолі́лксипіри́дин	
92	D	2-Циклогексилокси-4-[5-(4-фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]піри́дин	
93	3	4-[5-(4-Фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]-2-(тетрагідрофуран-3-ілокси)піри́дин	
94	D	6-{4-[5-(4-Фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-ілокси}гексагідрофу́ро [3.2-b]фу́ран-3-ол	
95	C	4-[5-(4-Фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]-2-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)піри́дин	
96	C	4-[5-(4-Фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]-2-(тетрагідропі́ран-2-ілметокси)піри́дин	
97	C	2-(Бензофуран-2-ілметокси)-4-[5-(4-фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]піри́дин	
98	C	4-[5-(4-Фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]-2-(фу́ран-2-ілметокси)піри́дин	
99	C	4-[5-(4-Фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]-2-(тіо́фен-2-ілметокси)піри́дин	
100	C	4-[5-(4-Фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]-2-(5-хлортіо́фен-2-ілметокси)піри́дин	
101	C	4-[5-(4-Фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]-2-(тіо́фен-3-ілметокси)піри́дин	
102	C	4-[5-(4-Фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]-2-(тіа́зол-2-ілметокси)піри́дин	
103	C	Бі́цикло[2,2,1]ге́пт-2-іл-{4-[5-(4-фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]піри́дин-2-іл}амі́н	
104	C	3-{4-[5-(4-Фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-ілокси}-1-азабі́цикло[2.2.2]о́ктан	
105	C	4-[5-(4-Фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]-2-метилсульфані́лпіри́дин	
106	C	2-Бензолсульфо́ніл-4-[5-(4-фторфені́л)-2-метилсульфані́л-1Н-імідазол-4-іл]піри́дин	

107	C	4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]-2-фенілсульфаніліпіридин	
108	C	2-Етилсульфаніл-4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин	
109	C	2-[4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-ілсульфаніл]етанол	
110	C	3-[4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-ілсульфаніл]пропан-1-ол	
110a	E	N-{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}формамід	
111	E	N-{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}бензамід	
112	E	4-N-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}бензамід	
113	E	N-{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-3-метилбензамід	
114	E	N-{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-3-трифторметилбензамід	
115	F	N-{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-2-фенілацетамід	
116	F	{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амід циклогексанкарбонної кислоти	
117	F	2-Циклогексил-N-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}ацетамід	
118	F	2-(4-Хлорфеніл)-N-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}ацетамід	
119	F	N-{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-2-(4-метоксифеніл)ацетамід	
120	F	2-(4-Фторфеніл)-N-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}ацетамід	
121	F	2-(2-Фторфеніл)-N-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}ацетамід	

122	F	N-{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-3-фенілпропіонамід	
123	F	N-{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-3-фенілакриламід	
124	F	Бензиловий ефір {4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}карбамінової кислоти	
125	F	1-Бензоіл-3-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}сечовина	
126	E	N-{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}ацетамід	
127	F	2,2,2-Трифтор-N-{4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}ацетамід	
128	F	N-{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-2-метоксиацетамід	
129	F	N-{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-2-(метилфеніламіно)ацетамід	
130	F	Циклогексиловий ефір {4-[5-(4-фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}карбамінової кислоти	
131	C	{4-[5-(2,4-Дифторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}ізопропіламін	
132	C	{4-[5-(2,4-Дифторфеніл)-2-етилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}ізопропіламін	
133	C	{4-[5-(2,4-Дифторфеніл)-2-ізопропілсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}ізопропіламін	
134	F	Ізопропіл-{4-[2-метилсульфаніл-5-(3-трифторметилфеніл)-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}амін	
135	F	{4-[2-Етилсульфаніл-5-(3-трифторметилфеніл)-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}ізопропіламін	
136	F	{4-[5-(2,4-Дифторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}-2-(метоксиетил)амін	
137	F	{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1Н-імідазол-4-іл]піридин-2-іл}сечовина	

138	F	N-{4-[5-(4-Фторфеніл)-2-метилсульфаніл-1H-імідазол-4-іл]піридин-2-іл-2-(4-ізобутилфеніл)пропіонамід	
-----	---	---	---