



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P920170 A2

HR P920170 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP:

C07D 233/64 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

(21) Broj prijave:

P920170A

(22) Datum podnošenja prijave patenta:

17.06.1992.

(43) Datum objave prijave patenta:

31.08.1994.

(31) Broj prve prijave: 9113142.5
9125924.2

(32) Datum podnošenja prve prijave: 18.06.1991.
05.12.1991.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: GB
GB

(71) Podnositelj prijave:

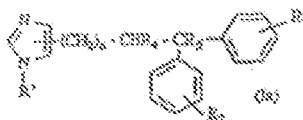
(72) Izumitelj:

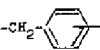
Orion-Yhtymä Oy, P.O. Box 65, 02101 Espoo, FI
Arto Johannes Karjalainen, Myllyojantie 13 H 37, 90650 Oulu, FI
Marja-Liisa Sodervall, Annantie 9-13 C 7, 90560 Oulu, FI
Arja Marketta Kalapudes, Notkolantie 13, 90240 Oulu, FI
Reino Olavi Pelkonen, Hamalantie 3 C, 90800 Oulu, FI
Arie Marja Laine, Sairashuoneenkatu 7 B 46, 20100 Turku, FI
Risto Avro Sakari Lammintausta, Meltoistentie, 20900 Turku, FI
Jarmo Sakari Salonen, Tilhenkatu 21 L 241, 20600 Turku, FI
CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., Zagreb, HR

(74) Zastupnik:

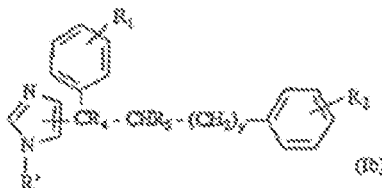
(54) Naziv izuma: **NOVI 4(5)-IMIDAZOLI KOJI SELEKTIVNO INHIBIRAJU AROMATAZU**

(57) Sažetak: Novi derivati 4(5)-imidazola formule



u kojoj je R_1 VN, R_2 je H, CH_3 , OCH_3 , NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F ili halogen; R' je H ili -

gdje je R_3 H, CH_3 ili halogen; R_4 je H i R_5 je H ili R_4 i R_5 zajedno formiraju vezu i n je 1 do 2 i



u kojoj su R_1 i R_2 CN ili je R_1 ili R_2 CN a drugi je H, CH_3 , OCH_3 , NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F ili halogen; R' je H

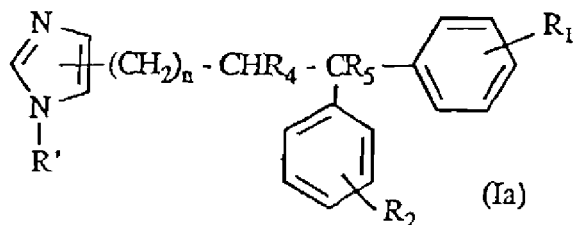


ili

gdje je R_3 H, CH_3 ili halogen; R_4 je H i R_5 je H ili R_4 i R_5 zajedno formiraju vezu i y je 0 do 2, njihovi stereo izomeri i njihove netoksične farmaceutski prihvatljive adicione soli kiseline ispoljavaju selektivna svojstva kočenja aromataze, uspoređena s njihovim svojstvima koja koče dezmolazu. Spojevi pronalaska su vrijedni u liječenju bolesti koje zavise od estrogena, na primjer rak dojki ilibenigna hiperplazija prostate (BHP).

Ovaj pronalazak se odnosi na supstituirane derivate imidazola, njihove stereoizomere i njihove netoksične, farmaceutski prihvatljive adicione soli kiselina, i njihovu izradu, na farmaceutske sastave koji sadrže iste i na njihovu upotrebu.

Derivati imidazola ovog pronalaska imaju opće formule (Ia) i (Ib):

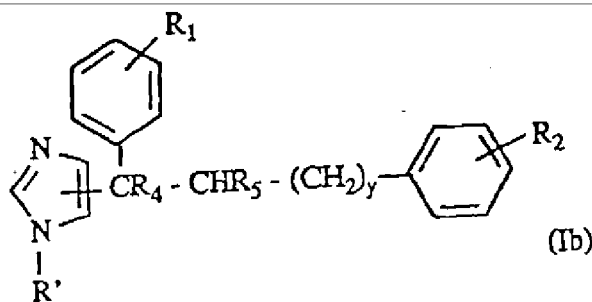


u kojoj je R_1 CN, R_2 je H, CH_3 , OCH_3 , NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F ili halogen; R' je H ili CH_2



R_3 gdje je $R_3\text{H}$, CH_3 ili halogen;

R_4 je H i R_5 je H ili R_4 i R_5 zajedno formiraju vezu i n je 1 do 2 i



u kojoj su R_1 i R_2 CN ili je R_1 ili R_2 CN a drugi je H, CH_3 , OCH_3 , NO_2 , NH_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F ili halogen;

R' je H ili $-\text{CH}_2$ R_3 gdje je R_3 H, CH_3 ili halogen; R_4 je H i R_5 je H ili R_4 i R_5 zajedno formiraju vezu a y je 0 do 2.

Spojevi formula (Ia) i (Ib) su najpogodnije para-supstituirane i R' je najpogodnije H. Za spojeve formule (Ia) vrijednosti za R_2 koje se pretpostavljaju su H, CN, CF_3 , OCH_3 ili halogen; naročito CN ili F. Za spojeve formule (Ib) R_1 je najpogodnije CN i R_2 je H ili halogen; naročito F. y je najpogodnije 1 ili 2.

Stereoizomeri i netoksične farmaceutski prihvatljive adicione soli kiselina ovih spojeva su isto tako unutar opsega pronalaska.

Spojevi formula (Ia) i (Ib) i njihovi stereoizomeri formiraju adicione soli kiselina i sa organskim i neorganskim kiselinama. One mogu da formiraju na taj način mnoge farmaceutski upotrebljive adicione soli kiselina, kao na primjer, kloride, bromide, sulfate, nitrare, fosfate, sulfonate, formate, tartarate maleate, citrate, benzoate, salicilate, askorbate i slično.

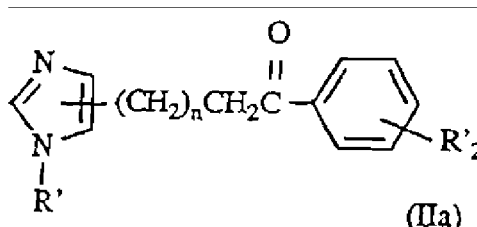
Pronalazak obuhvaća unutar svoga opsega farmaceutske sastave koji sadrže bar neko od spojeva formule (Ia) i (Ib), njihove stereoizomere ili netoksičnu, farmaceutski prihvatljivu sol istoga, i za to kompatibilan farmaceutski prihvatljiv nosač.

Spojevi formula (Ia) i (Ib) su novi. Opće formule (Ia) i (Ib) su bile objavljene u EP prijavi br. 90303362.9. Spojevi formule (Ia) u kojoj je n 1 a supstituenti se razlikuju od CN djelomično su objavljene u EP prijavi br. 88309413.8.

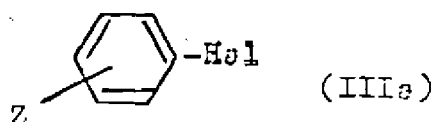
Spojevi ovog pronalaska posjeduju svojstva koja selektivno koče aromatazu, uspoređena s njihovim svojstvima koja koče dezmolazu, i važna su u liječenju bolesti koje su zavisne od estrogena, na primjer rak dojki ili benigna hiperplazija

prostate (BPH). Osim toga spojevi ovog pronalaska su neočekivano jači inhibitori aromataze od odgovarajućih spojeva koji nemaju CN supstituent (e) u fenil prstenu(ovima). Zanimljivo je da je selektivnost nezasićenih spojeva formula (Ia) i (Ib) izgleda da se regulira geometrijskom izometrijom tako da je odnos selektivnosti izvjesnih konfiguracija više od jedne tisuće.

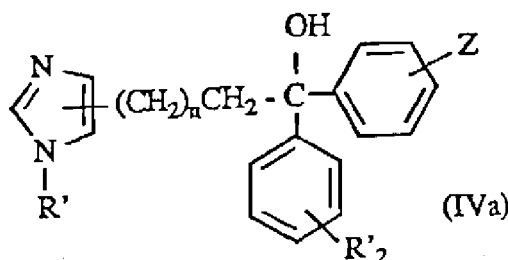
Spojevi formule (IIa) mogu da se izrade reagiranjem ketona formule (IIa)



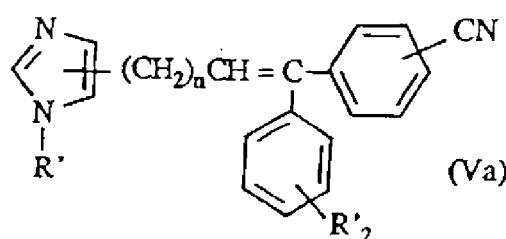
- 10 u kojoj je R' zaštitna benzilna grupa, n je 1 do 2 i R'₂ je H, CH₃, OCH₃, CF₃, CHF₂, CH₂F ili halogen, s podesnim reagensom formule (IIIa)



- 15 u kojoj je Hal halogen, naročito brom, i Z je zaštitna grupa, takva kao što je tributilaminokarbonil grupa, -CONHC(CH₃)₃, ili oksazolin grupa, u pogodnom rastvaraču, na primjer tetra-hidrofuranu, u prisustvu alkil litijuma, na primjer n-butil litijuma, ili magnezijuma da se dobiju spojevi formule (IVa)

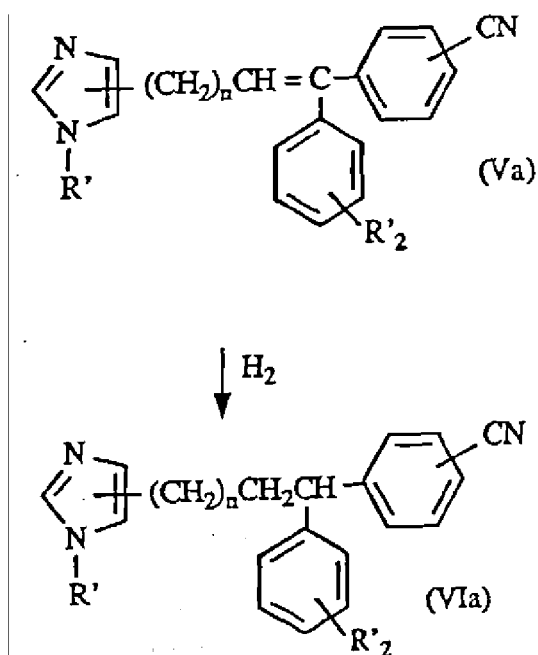


20 u kojoj su Z, R'₂, R' i n kako su definirani za formule (IIa) i (IIIa). Spojevi formule (IVa) se dalje dehidriraju refleksiranjem na primjer sa SOCl₂, POCl₃ ili PCl₅ po izboru u podesnom rastvaraču takvom kao što je acetonitril. Zaštitna grupa Z reagira u isto vrijeme da se formiraju spojevi formule (Va)

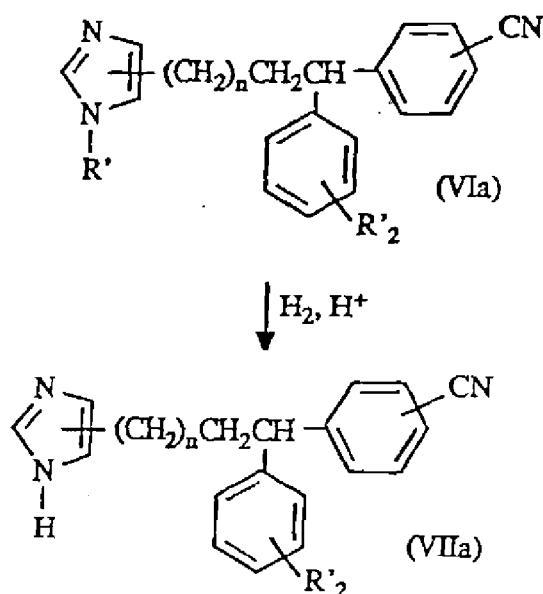


25 u kojoj su R', n i R'₂ su kako su definirani za formulu (IIa) Nezasićeni spojevi (Va) se izoliraju i potom hidrogeniraju. Alternativno oni mogu direktno da se hidrogeniraju u kiseloj sredini bez prethodnog izoliranja. Hidrogeniranje se uobičajeno izvodi na sobnoj temperaturi uz dobro miješanje u alkoholu na primjer etanolu u prisustvu katalizatora u atmosferi vodika. Podesni katalizatori su na primjer oksid platine, paladijum na ugljenu ili Raney-nikl.

Reakcijska shema za ovaj stupanj može se prikazati kao što slijedi:



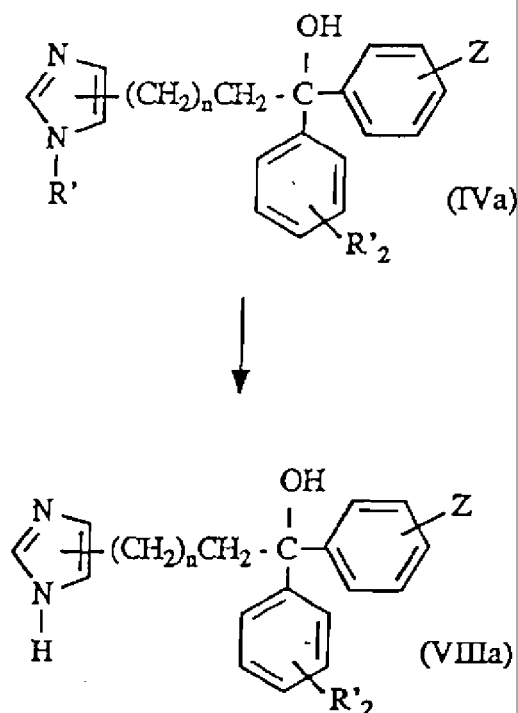
u kojoj su R'_2 , R' i n kako su definirani za formulu (Va). Supstituirana ili nesupstituirana benzilna grupa R' može se također odstraniti hidrogeniranjem. U ovom slučaju hidrogeniranje se izvodi u kiselj sredini takvoj kao što je smjesa solne kiseline-etanol. Reakcijska shema ovog hidrogeniranja koja vodi do spojeva formule (Ia) u kojoj su R' , R_4 i R_5 svaki vodik može se prikazati kako slijedi:



- 10 u kojoj su R'_2 i n kako su definirani za formulu (Va).

Keton formule (IIa) ($n=1$) može na primjer da se izradi iz 4-(5)-imidazol aldehida i podobnog acetofenona aldolnom kondenzacijom i hidrogeniranjem.

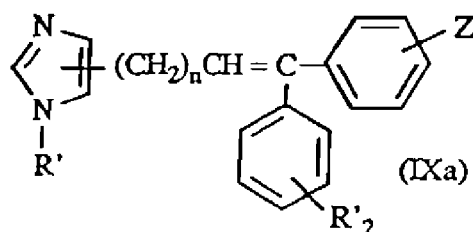
- 15 Spojevi (VIIa) mogu isto tako da se izrade iz spojeva (Va) hidrogeniranjem i dvostruke veze i zaštitne benzil grupe istovremeno. Drugi postupak da se odstrani benzilna R' grupa je da spojevi formule (IVa) reagiraju vodik transfer reakcijom u kojoj polazno spojevi (IVa) refluksiraju s amonijum formatom i 10% Pd/C u podesnom alkoholu, takvom kao što je metanol ili etanol, ili njegova vodena otopina. Reakcijska shema može se ilustrirati kao što slijedi:



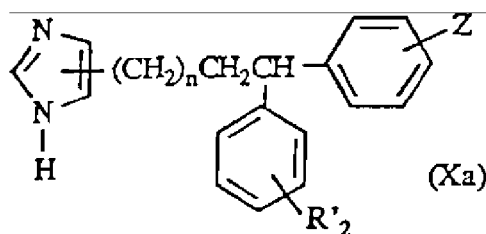
u kojoj su Z, R'₂ i n kako su definirani za formule (IIa) i (IIIa).

- 5 Spojevi formule (VIIIa) mogu, još da se dehidriraju i hidrogeniraju kako je opisano ranije da se formiraju spojevi formule (VIIa).

Drugi postupak za dobivanje spojeva formule (Ia) je refluksiranje spojeva formule (IVa) ili (VIIIa) u podobnom rastvaraču, takvom kao diklormetan, u prisustvu SOCl₂ da bi se dobili spojevi formule (IXa)



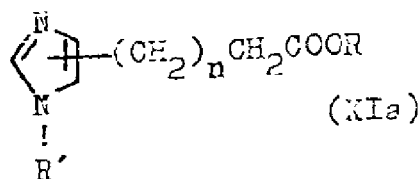
u kojoj su R' i H ili zaštitna grupa i Z, R'₂ i n kako su definirani za formulu (IVa). Spojevi formule (IXa) mogu osim toga da reagiraju vodik transfer reakcijom ili da se hidrogeniraju da se dobiju spojevi formule (Xa)



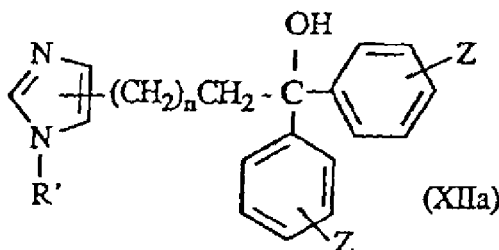
u kojoj su Z, R'₂ i n kako su definirani za formulu (IVa). Spojevi formule (Xa) mogu dalje da reagiraju sa SOCl₂ da bi se dobili spojevi formule (VIIa).

Spojevi formule (Xa) mogu se dobiti vodik transfer reakcijom iz spojeva formule (IVa) u kojoj polazno spojevi (IVa) refluksiraju se amonijum formatom i 10% Pd/C u kiselj sredini, takvoj kao što je octena kiselina.

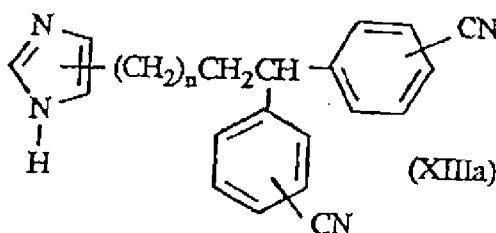
Spojevi formule (Ia) u kojoj je R₂ R₁ mogu da se izrade reagiranjem estera formule (XIa)



- 5 u kojoj je R' zaštitna benzilna grupa, n je 1 sol 2 i 2 je niža alkil grupa, naročito C₁-C₃-alkil, s reagensom (IIIa) u podesnom rastvaraču, na primjer tetrahydrofuranu, u prisustvu alkil litijuma, na primjer, n-butil litijuma, ili magnezija da se dobiju spojevi formule (XIIa)



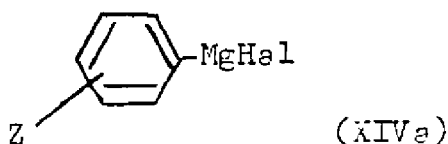
- 10 u kojoj su R', n i Z kako su definirani za formule (XIa) i (IIIa). Spojevi formule (XIIa) mogu još da reagiraju na prethodno opisane načine da se dobiju spojevi formule (XIIIa).



- 15 u kojoj je n 1 do 2.

Polazni spoj formule (XIa) može na primjer da se dobije esterifikacijom odgovarajuće kiseline na uobičajeni način.

- 20 Spojevi formule (XIIa) mogu se dobiti i Grignard-ovom reakcijom koja se sastoji u refluksiranju u podesnom rastvaraču estera formule (XIa) sa Grignard-ovim reagensom

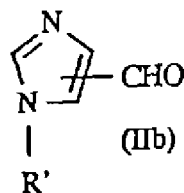


- 25 u kojoj je Hal halogen, naročito brom, i Z je oksazolinska grupa.. Grignard-ov reagens se dobiva reagiranjem odgovarajućeg halogenidnog derivata s magnezijem. Podesni rastvarač za reakciju obuhvaća različite etere, prvenstveno tetrahydrofuran.

- 30 Spojevi formule (Ia) u kojima je(su) supstituent (i) CN mogu se dobiti dijazotizacijom iz odgovarajućih spojeva gdje je(su) supstituent (i) NH₂.

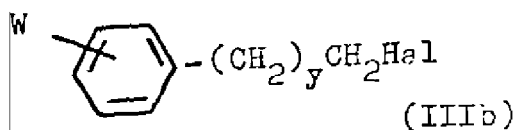
Spojevi formule (Ia) u kojoj je(su) supstituenti NH₂ mogu se dobiti hidrogeniranjem odgovarajućih spojeva gdje je(su) supstituent (i) NO₂. Spojevi formule (Ia) u kojoj je(su) supstituent (i) NO₂ mogu da se dobiju nitracijom.

Spojevi formule (Ib) mogu se dobiti uzastopnom sekvencom reakcija koja se sastoji najprije iz reakcije 4(5)-imidazol aldehida (IIb)



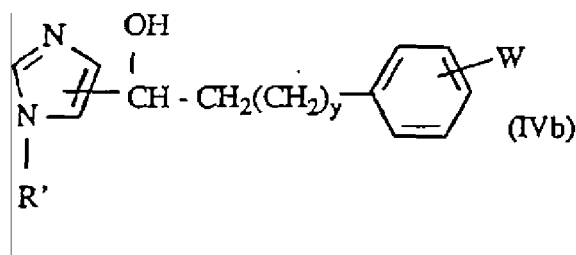
5

u kojoj je R' zaštitna benzilna grupa, s arilalkilhalogenidom (IIIb)



10

gdje je Hal halogen, y je 0 do 2 i W je R₂ ili Z. R₂ je H, CH₃, OCH₃, CF₃, CHF₂, CH₂F ili halogen i Z je zaštitna grupa, takva kao što je tert.butilaminokarbonilna grupa, -CONHC(CH₃)₃, ili oksazolinska grupa u prisustvu magnezija ili alkil litija, takvog kao što je n-butil litij. Ova reakcija vodi do slijedećih spojeva (IVb)

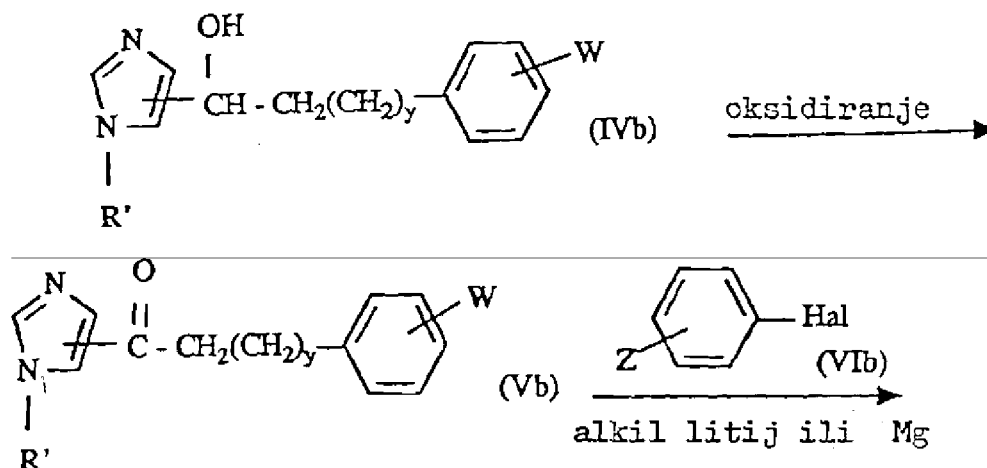


15

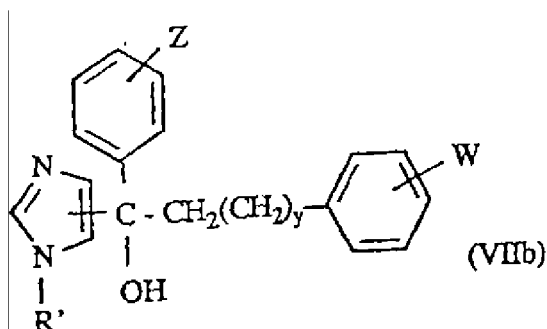
U reakciji arilalkilhalogenidnog derivata može biti, na primjer, arilalkilbromidni derivat. Podesni rastvarači za reakciju obuhvaćaju različite etere, prvenstveno tetrahidrofuran.

20

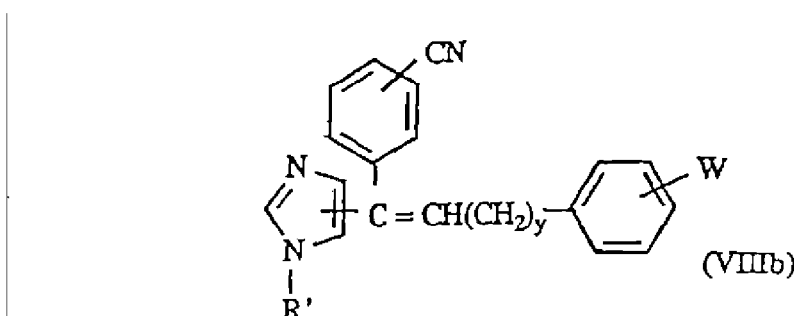
Spojevi formule (IVb) mogu osim toga na primjer da se oksidiraju pomoću mangan dioksida da se dobiju spojevi formule (Vb) koja treba da reagira s podesnim derivatom halogenida (VIb) u pogodnom rastvaraču, takvom kao što je tetrahidrofuran, u prisustvu alkil litija, na primjer, n-butil litija, ili magnezija da se dobiju spojevi formule (VIIb) u kojoj su R', y, W i Z kako su definirani za formule (IIb), (IIIb) i (IVb). Reakcijska shema za ove stupnjeve može se prikazati kao što slijedi:



25



Spojevi formule (VIIb) mogu dalje da refluksiraju sa na primjer, SOCl_2 , POCl_3 , ili PCl_5 , po izboru u podesnom rastvaraču, takvom kao što je acetonitril, da se dobiju spojevi formule (VIIIb)

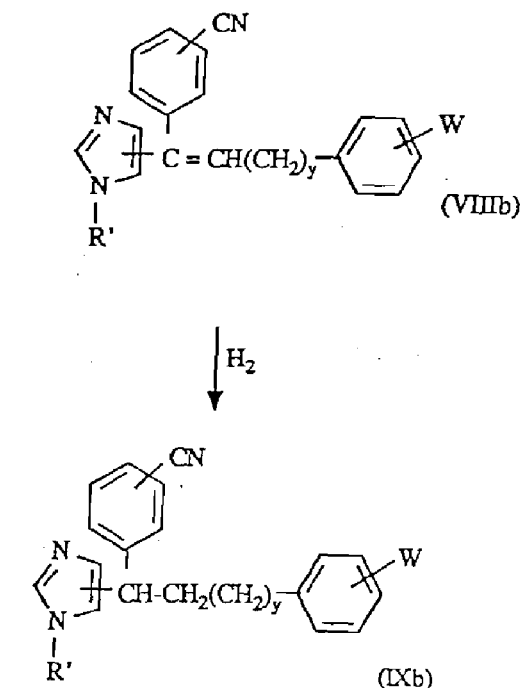


u kojoj su R' i y kako su definirani prethodno i W je CN ili R'_2 .

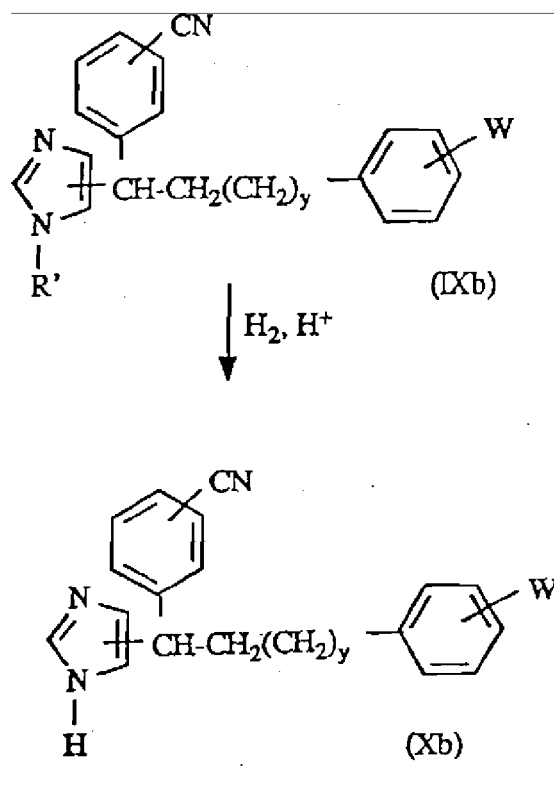
- 10 Spojevi fomule (Vb) gdje je W R'_2 mogu isto tako da se izrade aldolnom kondenzacijom 4-(5)-acetilimidazola s podesnim aldehidom zatim hidrogeniranjem kondenzacionog proizvoda.

Nezasićeni spojevi (VIIIb) se izoliraju i zatim hidrogeniraju. Alternativno oni mogu direktno da se hidrogeniraju u kiselj sredini bez prethodnog izoliranja. Hidrogeniranje se obično izvodi na sobnoj temperaturi uz dobro miješanje u alkoholu, na primjer, etanolu, u prisustvu katalizatora u atmosferi vodika. Podesni katalizatori su na primjer oksid platine, paladijum na ugljenu, Raney-nikl.

Reakcijska shema za ovaj stupanj može se prikazati kao što slijedi:

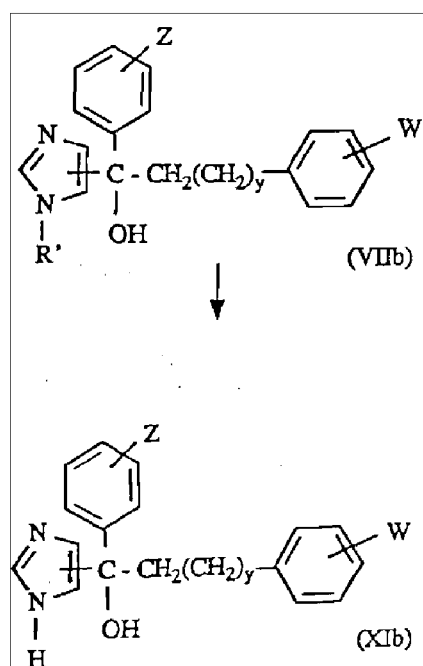


u kojoj su R', y i W kako su definirani za formulu (VIIIb). Supstituirana ili nesupstituirana benzil grupa R' može se odstraniti isto tako hidrogeniranjem. U ovom slučaju hidrogeniranje se izvodi u kiselj sredini takvoj kao što je smjesa solne kiseline-etanola. Reakcijska shema za ovo hidrogeniranje koje vodi do spojeva formule (Ib) u kojoj su R', R₄ i R₅ vodik može se prikazati kao što slijedi:



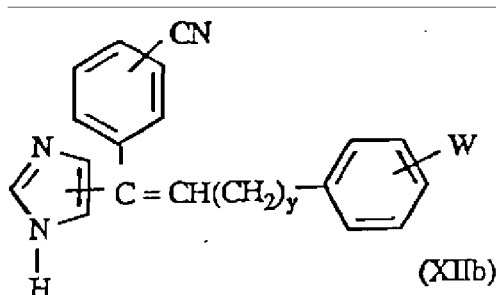
u kojoj je W kako je definirano za formulu (VIIIb).

- 10 Spojevi formule (Xb) mogu se također dobiti direktno iz spojeva (VIIIb) hidrogeniranjem i dvostruke veze i zaštitne benzilne grupe istovremeno. Drugi postupak za odstranjenje benzilne R' grupe je reagiranje spojeva formule (VIIb) vodikovom transfer reakcijom u kojoj polazni spoj (VIIb) refluksira s amonijevim formijatom i 10% Pd/C u odgovarajućem alkoholu, takvom kao metanol ili etanol, ili njegovom vodenom rastvoru. Reakcijska shema može se prikazati kao što slijedi:



u kojoj je Z zaštitna grupa kako je prethodno definirano, W je Z ili R'₂ i y je 0 do 2.

Spojevi formule (XIb) se dalje dehidriraju kako je prethodno opisano da bi se dobili spojevi formule (XIIb)

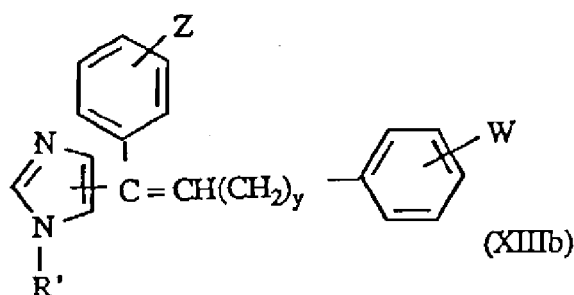


u kojoj je W CN ili R'₂ i y je 0 do 2.

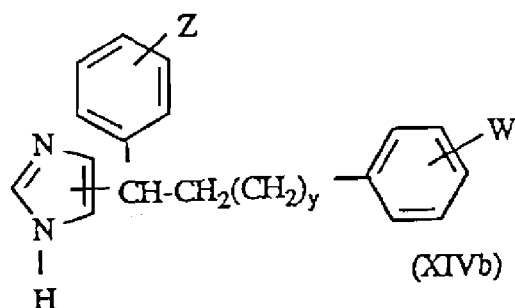
Spojevi formula (VIIIb) i (XIIb) u kojima je W CN ili R' mogu se također izraditi iz spojeva formula (VIIb) i (XIb) u kojima je Z oksazolna grupa i W je oksazolna grupa ili R'₂ omogućavajući da spojevi reagiraju s podesnom mineralnom kiselinom, prevodeći nagrađenu(e) kiselinsku(e) grupu(e) amidnu(e) grupu(e) uobičajenim postupcima i dalje refluksirajući s na primjer, SOCl₂ ili POCl₃ ili PCl₅ po izboru u pogodnom rastvaraču. Spojevi formule (Va) u kojoj je R' H ili zaštitna benzilna grupa mogu se izraditi istim postupkom iz spojeva formula (IVa) i (VIIIa) u kojima je Z oksazolin grupa i R'₂ je kako je gore definirano.

Isto tako mogu se istim postupkom dobiti i odgovarajući dicijanosupstituirani spojevi.

Drugi postupak dobivanja, spojeva formule (Ib) je refluksiranje spojeva formule (VIIb) ili (XIb) u pogodnom rastvaraču, takvom kao što je diklormetan, u prisustvu SOCl₂ da bi se dobili spojevi formule (XIIIb)



u kojoj je R' H ili zaštitna grupa i Z, W i y su kako su definirani za formulu (XIb). Spojevi formule (XIIIb) mogu dalje da reagiraju vodikovom transfer reakcijom ili hidrogeniraju da bi se dobili spojevi formule (XIVb)

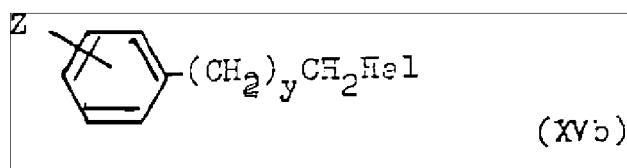


u kojoj su Z, W i y kako su definirani za formulu (XIb).

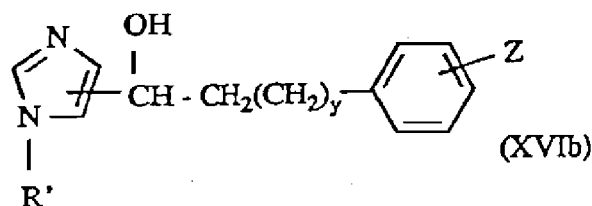
Spojevi formule (XIVb) mogu dalje da reagiraju s na primjer, SOCl₂ da bi se dobili spojevi formule (Xb).

Spojevi formule (XIVb) mogu se dobiti u vodi kovom transfer reakcijom iz spojeva formule (VIIb) u kojoj polazni spoj (VIIb) refluksira s amonijevim formijatom i 10% Pd/C u kiselj sredini, takvoj kao što je octena kiselina.

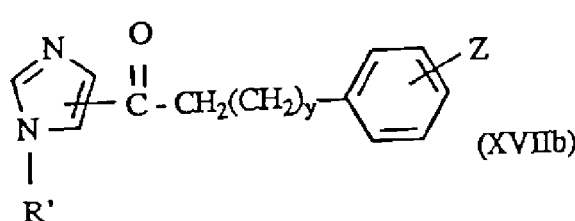
Spojevi formule (Ib) mogu se dobiti reagiranjem 4(5)-imidazol aldehida (IIb) s arilakil halogenidom (XVb)



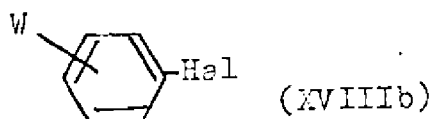
u kojoj je y 0 do 2 i Z je zaštitna grupa, takva kao što tert.-butilaminokarbonilna grupa ili oksazolinska grupa, u prisustvu magnezija ili alkil litija, takvim kao što je n-butil litij, koje vodi do slijedećih spojeva (XVIb)



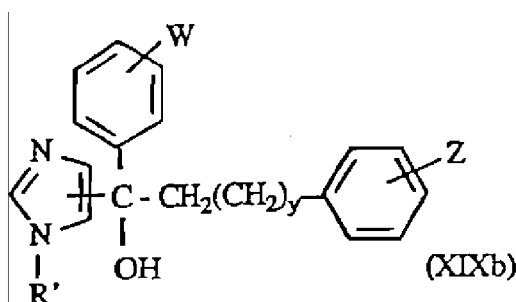
u kojima je R' zaštitna benzilna grupa. Spojevi formule (XVIb) dalje se oksidiraju da bi se dobili spojevi formule (XVIIb)



koji mogu dalje reagirati s podesnim halogenidnim derivatom (XVIIIb)



u kome je W Z ili R'₂. R'₂ je H, CH₃, OCH₃, CF₃, CHF₂, CH₂F ili halogen. Reakcija se izvodi u podesnom rastvaraču, takvom kao što je tetrahidrofuran, u prisustvu alkil litija, na primjer n-butil litija, ili magnezija da se dobiju spojevi formule (XIXb)



u kojoj su R', Z, W i y kako su definirani za formule (IIb), (XVb) i (XVIIIb). Spojevi formule (XIXb) mogu dalje da reagiraju kako je prethodno opisano da bi se dobili spojevi formule (Ib).

Spojevi formule (Ib) u kojima je (su) supstituent(i) CN mogu se dobiti diazotizacijom iz odgovarajućih spojeva gdje je(su) supstituent(i) NH₂.

Spojevi formule (Ib) u kojoj je(su) supstituent(i) NH_2 mogu se dobiti hidrogeniranjem odgovarajućih spojeva gdje je(su) supstituent(i) NO_2 . Spojevi formule (Ib) u kojoj je(su) supstituent(i) NO_2 mogu se dobiti nitracijom.

Spojevi formule (Ia) i (Ib), njihove netoksične, farmaceutski prihvatljive adicione soli kiseline ili smjese istih mogu se davati paronteralno, intravenozno ili oralno. Tipično se djelotvorna količina spojeva kombinira s prikladnim farmaceutskim nosačem. Kako se upotrebljava ovdje, izraz "djelotvorna količina" obuhvaća one količine koje daju željenu aktivnost ne izazivajući štetna sporedna djelovanja. Točna količina koja se upotrebljava u posebnoj situaciji zavisi od brojnih faktora takvih kao što su postupak davanja, vrsta sisara, stanja za koje se spoj daje itd., i naravno o strukturi spoja.

Farmaceutski nosači koji se tipično upotrebljavaju sa spojevima ovog pronalaska mogu da budu kruti ili tekući a obično su odabrani prema namjeravanom načinu davanja. Prema tome, na primjer, krute nosače obuhvaćaju laktaza, šećer, želatin i agar, dok tečne nosače obuhvaćaju voda, sirup, kikirikijevo ulje i maslinovo ulje. Druga kombinacija spojeva i nosača može se oblikovati u mnogobrojne prihvatljive oblike, takve kao što su tablete, kapsule, supozitorije, otopine, emulzije i praškovi.

Spojevi pronalaska su naročito vrijedni kao agensi inhibicije aromataze i stoga su korisni u liječenju bolesti koje zavise od estrogena, na primjer rak dojki ili benigna hiperplazija prostate (BHP).

Estrogeni su esencijalni steroidi u fiziologiji i funkcije normalnog razvoja dojki i seksualnih organa kod žena. S druge strane poznato je da estrogeni stimuliraju rast raznih vrsta raka koji zavise od estrogena, naročito vrste raka dojki i maternice, i moga da povećaju opasnost razvoja raka dojke ako se dugo vremena daju pri farmakološkim dozama. Suvišna proizvodnja estradiola može također uzrokovati druge, benigne bolesti u organima koji su zavisni od hormona. Značaj estrogena kao stimulatora rasta raka i/ili regulatora je jasno naglašena činjenicom da su antiestrogeni dostigli centralno mjesto u liječenju raznih vrsta raka dojki bogatih receptorima estrogena. Antiestrogeni djeluju vezivanjem za estrogenske receptore i pri tom inhibirajući biološko djelovanje estrogena. Ovo je bilo postignuto klinički nespecifičnog steroidnom sintezom inhibitora aminoglutetimida. Sinteza estrogena bi se mogla specifično blokirati kočenjem encima aromataze, koji je ključni encim u biokemijskoj putanji sinteze estrogena. Kočenje aromataze je važno pošto više tumora dojki sintetizira estradiol i estron in situ i prema tome ispoljavaju neprekidan potsticaj rasta (Alan Lipton i sar., Cancer 59:770-782, 1987).

Sposobnost spojeva pronalaska da koče encim aromatazu je pokazan postupkom ispitivanja in vitro prema M. Pasanen-u (Biological Research in Pregnancy, knj. br. 2, 1935, str. 94-99). Upotrebljen je encim humane aromataze. Encim je izrađen iz humane placente, koja je bogata encimom. Mikrozomalna frakcija (100000 x g talog) je izrađena centriranjem. Pripravak encima je upotrebljen bez daljeg prečišćavanja. Spojevi koji su navedeni u Tabeli 1 su dodavani zajedno s 100000 dpm $1,2[^3\text{H}]$ -androsten-3,17-diona i sistemom koji stvara NADPH. Koncentracije spojeva su bile 0,001; 0,01; 0,1 i 1.0 mM. Inkubacija je-izvođena na 37°C u toku 40 minuta. Aromatizacija $1,2[^3\text{H}]$ -androsten-3,17-diona ima za posljedicu proizvodnju $^3\text{H}_2\text{O}$. Voda s tricijumom i podloga s tricijumom se lako odvajaju pomoću Sep-Pak^R minikolone, koja absorbira steroid ali omogućava slobodno eluiranje vode. Radioaktivnost je izračunata pomoću tekućeg scintilacionog brojača. Kočenje aromataze je procjenjivano usporedbom $^3\text{H}_2\text{O}$ -radioaktivnosti inhibitora tretiranih uzoraka prema kontrolnim uzorcima koji ne sadrže inhibitor. IC-50 vrijednosti su izračunate kao koncentracije koje koče 50% aktivnosti encima. Ove koncentracije su predstavljene u Tabeli 2.

Aktivnost (dezmolaze) cijepanja bočnog lanca kolesterola (SCC) mjerena je prema postupku Pasanena i Pelkonen-a (Steroids 43: 517-527, 1984). Inkubacije su izvođene u 1,5 Eppendorf plastičnim epruvetama, i kao sklop su upotrebljeni Eppendorf mućkalica, centrifuga i inkubator. U 300 μl inkubacionoj zapremini, izrađen je supstrat (5 μM) prema Hanukoglu i Jefcoate (J. Chromatogr. 190:256-262, 1980), i 100000 dpm radioaktivnog ^3H -4-kolesterola (čistoća spoja, je ispitivana HTS) u 0,5% Tween 20, 10 mM MgCl_2 5 μM cijanoketona i 2 mM NADPH se dodaje. Kontrole su sadržavale sve gornje supstance ali encimski pripravak je inaktiviran prije inkubacije dodavanjem 900 μl metanola. Mitohondrijska frakcija (1 mg proteina) iz humane placente ili goveđih adrenalnih žlijezda je upotrebljena kao izvor encima. Poslije 30 min inkubacije na 37°C , reakcija je završena dodavanjem 900 μl metanola; Svakom inkubatu se dodaje 1500 dpm obilježivača ^{14}C -4-pregnenolona i epruvete se snažno mućkaju. Poslije 10 min uravnoteživanja, metanolom istaloženi proteini se odvajaju centrifugiranjem (8000 x g u toku 2 min) i gornji bistar dio se otsisa u 1 ml plastičnu injekcionu iglu i ouni na prethodno ekvilibriranu (75% metanola) minikolonu. Kolona se ispiru s jednim ml 75% metanola i zatim s 3 ml 80% metanola. 80% metanolni eluat se ispušta u posudu za brojanje i dodaje se 10 ml scintilacione tekućine. Radioaktivnost se broji upotrebljavajući dvostruki program obilježavanja na brojaču tekuće scintilacije (LKB RackBeta). Tipične aktivnosti za encimski preparat placente i goveđih adrenalnih žlijezda, su bile 0,5-3 i 50-100 pmola nagrađenog pregnenolona/mg proteina/min.

U ogledima kočenja, supstanca (krajnji opseg koncentracije od 1 do 1000 μM) se dodaje u inkubacionu smjesu u zapremini 10-20 μl , obično kao metanolnu ili etanolnu otopinu. Ista zapremina otopine se dodaje u kontrolnu

inkubacionu posudicu. IC-50 vrijednosti (koncentracija koja uzrokuje 50% koćenja) su određene grafički i predstavljene su u Tabeli 2.

U tabelama su nezasićeni geometrijski izomeri označeni slovima a i b.

5

Tabela. 1:	Ispitivani spojevi
Br.	Naziv
1a.	4-[3-(4-cijanofenil)-3-fenilpropil]-1H-imidazol
2a.	4-[3,3-bis(4-cijanofenil)propil]-1H-imidazol
3a.	4-[3-(4-cijanofenil)-3-(4-fluorfenil)propil]-1H-imidazol
4a.	4-[3-(4-cijanofenil)-3-(4-fluorfenil)-2-propenil]-1H-imidazol
5a.	1-benzil-5-[3,3-bis(4-cijanofenil)-2-propenil]-1H-imidazol
6a.	4-[4,4-bis(4-cijanofenil)butil]-1H-imidazol
7a.	1-benzil-5-[4,4-bis(4-cijanofenil)butil]-1H-imidazol
8a.	4-[3,3-bis(4-cijanofenil)-2-propenil]-1H-imidazol
9a.	4-[3-(4-cijanofenil)-3-(4-trifluometilfenil)propil]-1H-imidazol
10a.	4-[3-(4-cijanofenil)-3-(4-metoksifenil)propil]-1H-imidazol
1b.	4-[1-(4-cijanofenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazol
2b.	4-[1-(4-cijanofenil)-4-(4-fluorfenil)butil]-1H-imidazol
3b.	4-[1-(4-cijanofenil)-4-(4-fluorfenil)-1-butenil]-1H-imidazol
4b.	4-[1-(4-cijanofenil)-4-(4-fluorfenil)-1-butenil]-1H-imidazol, izomer a
5b.	4-[1-(4-cijanofenil)-4-(4-fluorfenil)-1-butenil]-1H-imidazol, izomer b
6b.	4-[1-(4-cijanofenil)-3-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazol, izomer a
7b.	4-[1-(4-cijanofenil)-3-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazol, izomer b
8b.	4-[3-(4-cijanofenil)-1-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazol
9b.	4-[1,4-bis(4-cijanofenil)-1-butenil]-1H-imidazol

Tabela 2: Koćenje humane aromataze i dezmolaze pomoću testiranih spojeva. IC-50 predstavlja koncentraciju koja koči encim 50/6.

Spoj	AROMATAZA	DEZMOLAZA
	IC-50 Mmola/l	IC-50 Mmola/l
Br.		
1a.	0,48	14
2a.	0,86	36
3a.	0,41	43
4a.	0,65	62
5a.	3,2	15,5
6a.	1,6	47
7a.	5,0	22
8a.	0,97	33
9a.	2,4	64
10a.	0,85	33
1b.	0,21	12
2b.	0,23	20
3b.	<0,25	26
4b.	0,21	33
5b.	0,19	>1000
6b.	0,19	36
7b.	0,33	3,4
8b.	1,0	4,0
9b.	1,1	6,3

10

Dnevna doza za pacijenta se mijenja od oko 20 do oko 200 mg, koja se daje dnevno.

15

Antitumorno djelovanje je ispitivano in vivo protiv adenokarcinoma dojke štakora izazvanih pomoću DMBA slijedećim postupkom. Adenokarcinomi dojki su izazvani pomoću DMBA kod 52±2 dana starih štakora ženki. Liječenje sa spojevima koja se ispituju započeto je pošto su se pojavili tumori koji mogu da se opipaju. Veličina tumora i količine tumora su procjenjivane jednom tjedno. Veličine tumora u kontrolnoj grupi, koja je tretirana s rastvaračem, uspoređivani su s testiranim grupama. Raspored dnevnog davanja je upotrebljen u toku pet tjedana i životinje su žrtvovane. Procijenjene su promjene u veličinama tumora.

Rezultati su vrednovani kao promjene u veličinama tumora i podijeljene su u četiri grupe: potpuno smanjenje tumora, tumore koji se smanjuju, stabilne tumore i rastuće tumore. Antitumorno djelovanje 4-[1-(4-cijanofenil)-4-(4-fluorfenil)butil]-1H-imidazola i 4-[1-(4-cijanofenil)-3-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazol izomera a je ispitivano i rezultati su predstavljeni u Tabeli 3 i Tabeli 4.

5

Tabela 3: Relativan broj različitih tipova tumora u kontrolnim i 4-[1-(4-cijanofenil)-4-(4-fluorfenil)butil]-1H-imidazolom (testirani spoj 1) tretiranim grupama tumora dojki štakora izazvanih pomoću DMBA.

Grupa	tumora / štakoru		djelovanje na kraju tretiranja tumora/štakoru			
	a	b	CR	PR	NC	P
kontrola n=8 testirani	2,3	11,8	-	-	0,3	11,5
spoj 1 5 mg/kg n=7 testirani	2,1	3,0	-	1,4	0,7	0,9
spoj 1 15 mg/kg n=8	3,3	3,1	1,4	1,4	0,6	1,1
a:	na početku					
b:	na kraju tretiranja					
CR:	potpuno povlačenje					
PR:	djelomično povlačenje, smanjenje tumora					
NC:	nema promjene, stabilni tumori					
P:	napredovanje, rastući tumori					

10 Tabela 4: Relativan broj različitih tipova tumora u kontrolnim i 4-[1-(4-cijanofenil)-3-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazolom izomera (testirani spoj 2) tretiranim grupama tumora dojki štakora izazvanog pomoću DMBA.

grupa	tumora/štakora		djelovanje na kraju tretmana tumora/štakora			
	a	b	CR	PR	NC	P
kontrola n=6	2,3	7,8	-	-	-	7,8
Testirani spoj 2 2 mg/kg n=6	2,3	7,5	-	0,2	0,2	7,2
testirani spoj 2 7,5 mg/kg n=6	2,3	3,3	-	0,8	0,2	2,3

testirani
spoj 2
15 mg/kg
n=3

2,2

3,0

0,2

2,0

-

1,0

a: na početku
b: na kraju tretiranja
CR: potpuno povlačenje
PR: djelomično povlačenje, smanjenje tumora
NC: nema promjene, stabilni tumori
P: napredovanje, rastući tumori

Akutna toksičnost, LD₅₀, je određena upotrebljavajući mlade odrasle miševe ženke NMRI-soja. Davanje testiranih spojeva je bilo oralno. LD₅₀ vrijednost za 4-[3-(4-cijanofenil)-3-(4-fluorfenil)propil]-1H-imidazola je bila 210 mg/kg i za 4-[1-(4-cijanofenil)-3-(4-fluorfenil)-1-propenil izomer a je bilo više od 400 mg/kg.

Slijedeći primjeri prikazuju pronalazak.

¹H NMR spektri su određeni pomoću Bruker AC-P300 aparata. Referentna supstanca je bila tetrametilsilan. MS spektri su bili određeni pomoću Kratos MS80RF Autoconsole aparata.

Primjer 1

4-[3-(4-cijanofenil)-3-fenilpropil]-1H-imidazol

a) 1-benzil-5[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-3-hidroksi-3-fenilpropil]-1H-imidazol

4-tert.-butilaminokarbonilbrombenzol (8,16 g, 32 mmola) se otopi u suhom tetrahidrofuranu (240 ml). Otopina se ohladi na -70°C. U atmosferi azota rastvoru se dodaje 2,5 H n-butil litija u heksanu (25,4 ml, 63,6 mmola) održavajući temperaturu na -70°C. Smjesa se mješa 30 minuta. Reakcijskoj smjesi se dodaje 3-(1-benzil-5-imidazolil)propiofenon (7,7 g, 26,6 mmola) u 240 ml THF na -70°C. Smjesa se miješa i ostavi se da se zagrije do sobne temperature. Reakcijskoj smjesi se dodaje zasićena otopina amonijum klorida i THF se otpari. Ostatak se ekstrahira s dietil eterom. Eterski ekstrakti se spoje i tretiraju s 2 M HCl. Istaložena hidrokloridna sol proizvoda se odfiltrira.

¹H NMR (kao HCl sol, MeOH-d₄):

1,44 (s, 9H), 2,49-2,61 (m, 4H), 5,30 (s, 2H), 7,06-7,11 (m, 2H), 7,17-7,41 (m, 9H), 7,46 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 8,92 (d, 1H).

Istim postupkom su izrađeni slijedeći spojevi:

1-benzil-5[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-5-(4-fluorfenil)-5-hidroksipropil]-1H-imidazol

¹H NMR (kao HCl sol, MeOH-d₄):

1,46 (s, 9H), 2,52 (širok s, 4H), 5,20 (s, 2H), 6,97 (t, 2H), 7,05-7,08 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,30-7,36 (m, 5H), 7,42 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 8,76 (d, 1H).

1-benzil-5-[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-3-(4-trifluormetilfenil)-3-hidroksipropil]-1H-imidazol

¹H NMR (kao HCl sol, MeOH-d₄):

1,441 (s, 9H), 2,45-2,65 (m, 4H), 5,326 (s, 2H), 7,07-7,11 (m, 2H), 7,32-7,33 (m, 3H), 7,436 (s, 1H), 7,488 (d, 2H), 7,589 (AB q, 4H), 7,686 (d, 2H), 8,954 (d, 1H).

1-benzil-5-[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-3-hidroksi-3-(4-metoksifenil)propil]-1H-imidazol

¹H NMR (kao HCl sol, MeOH-d₄):

1.46 (s, 9H), 2.40-2.0 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 6.82 (d, 2H), 7.05-7.07 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.34-7.36 (m, 3H), 7.41 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 8.78 (s, 1H).

b) 1-benzil-5-[3-(4-cijanofenil)-3-fenil-2-propenil]-1H-imidazol

1-benzil-5-[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-3-hidroksi-3-fenilpropil]-1H-imidazol (3,4 g) se 1 sat zagrijava u SOCl_2 (35 ml) na 70-80°C. Poslije zagrijavanja tionil klorid se otpari. Ostatku se dodaje razblažena Na_2CO_3 otopina i proizvod se ekstrahira u etil acetatu. Organski sloj se suši i rastvarač se otpari. Prinos 2.48 g, 92%.

Isti rezultat se postiže refluksiranjem polaznog materijala (1 mmol) sa PCl_5 (0,8 mmola) u suhom acetonitrilu.

^1H NMR (kao baza, CDCl_3):

3.19 i 3.31 (2d, zajedno 2H), 4.95 i 4.98 (2s, zajedno 2H), 6.12 i 6.17 (2t, zajedno 1H), 6.86-6.92 (m, 3H), 7.15-7.20 (2d koji preklapaju, zajedno 2H), 7.23-7.38 (m, 6H), 7.51 i 7.57 (2d, zajedno 2H), 7-61 (s, 1H).

Istim postupkom je izrađen 1-benzil-5-[3-(4-cijanofenil)-3-(4-fluorfenil)-2-propenil]-1H-imidazol

^1H NMR (kao baza, CDCl_3):

3.18 i 3.27 (2d, zajedno 2H), 4.98 (s, 2H), 6.11 i 6.15 (2t, zajedno 1H), 6.87-6.90 (m, 3H), 6.96 (t, 2H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.17 i 7.18 (2d, zajedno 2H), 7.27-7.30 (m, 3H), 7.52 i 7.58 (2d, zajedno 2H), među kojima (s, 1H).

c) 4-[3-(4-cijanofenil)-3-fenilpropil]-1H-imidazol

1-benzil-5-[3-(4-cijanofenil)-3-fenil-2-propenil]-1H-imidazol hidroklorid se hidrogenira u etanolu upotrebljavajući 10% Pd/C kao katalizator.

^1H NMR (kao HCl sol, MeOH-d_4):

2.45-2.54 (m, 2H), 2.69 (istaknut t, 2H), 4.11 (t, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.31-7.33 (m, 4H), 7.51 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.77 (d, 1H)

MS: 287 (12, M^+), 190(16), 183(17), 158(20), 95(12), 82(100)

4-[3-(4-cijanofenil)-3-(4-fluorfenil)propil]-1H-imidazol je isto tako dobijen istim postupkom.

^1H NMR (kao HCl sol, MeOH-d_4):

2.44-2.52 (istaknut q, 2H), 2.66-2.71 (istaknut t, 2H), 4.08 (t, 1H), 7-05 (t, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7-50 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 8.78 (d, 1H)

MS: 305 (7, M^+), 183(14), 95(7), 82(100).

Primjer 2

4-[3-(4-cijanofenil)-3-fenilpropil]-1H-imidazol

a) 4-[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-3-hidroksi-3-fenilpropil]-1H-imidazol

1-benzil-5-[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-3-hidroksi-3-fenilpropil]-1H-imidazol (3.6 g, 7,7 mmola) se otopi u vodenom etanolu (80 ml) i doda 10% Pd/C (0,36 g). Ključaloj otopini se doda amonijev formijat (1.95 g, 31 mmol). Smjesa se refluksira četiri sata. Poslije refluksiranja rastvarači se upare. Ostatku se doda 2M natrijevog hidroksida i proizvod se ekstrahira u etil acetat, suši i rastvarač se otpari. Prinos 2,7 g, 93-5%.

^1H NMR (kao baza, CDCl_3):

1.40 (s, 9H), 2.45-2.60 (m, 4H), 6.14 (širok s, 1H), 7.12-7.53 (m, 10H).

Istim postupkom su izrađeni slijedeći spojevi:

4-[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-3-(4-fluorfenil)-3-hidroksipropil]-1H-imidazol

¹H NMR (kao baza, CDCl₃):

1.41 (s, 9H), 2.52 (m, 4H), 6.10 (širok s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.89 (t, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.54 (d, 2H).

4-[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-5-(4-trifluorometilfenil)-3-hidroksipropil]-1H-imidazol

¹H NMR (kao baza, CDCl₃ + MeOH-d₄):

1.435 (s, 9H), 2.623 (m, 4H), 6.304 (širok s, 1H), 6.778 (s, 1H), 7.41-7.162 (m, 8H), 7.980 (s, 1H).

4-[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-3-hidroksi-3-(4-metoksifenil)propil]-1H-imidazol

¹H NMR (kao baza, CDCl₃):

1.45 (s, 9H), 2.50-2.70 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 5.95 (širok s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.62 (d, 2H).

b) 4-[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-5-fenil-2-propenil]-1H-imidazol

4-[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-3-hidroksi-3-fenilpropil]-1H-imidazol (2,5 g, 6,6 mmola) se otopi u metilen kloridu (50 ml) i otopini se doda tionil klorid (3,2 g, 26,9 mmola). Smjesa se refluksira dva sata. Rastvarači se otpare. Ostatku se dodaje 2M natrijev hidroksid i proizvod se ekstrahira u etil acetat i suši. Proizvod se prevodi u njegovu HCl sol pomoću suhe plinovite klorovodonične kiseline i rastvarač se otpari. Prinos 2,14 g, 91%.

¹H NMR (kao HCl sol, NeOH-d₄):

1.44 i 1.47 (2s, zajedno 9H), 3.54 i 3.57 (2d, zajedno 2H), 6.33 i 6.39 (2t, zajedno 1H), 7.18-7.47 (m, 8H), 7.68 i 7.81 (2d, zajedno 2H), 8.82 (d, 1H)

Pomoću istog postupka dehidratacije su isto tako izrađena dva slijedeća spoja:

4-[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-3-(4-fluorfenil)-2-propenil]-1H-imidazol

¹H NMR (kao HCl sol, MeOH-d₄):

1.44 i 1.47 (2s, zajedno 9H), 3.53 i 3.56 (2d, zajedno 2H), 6.29 i 6.38 (2t, zajedno 1H), 7.03 (t, 1,25 H = 2H drugog izomera), 7.00-7.34 (m, zajedno 5,75 H = 5H oba izomera i 2H drugog izomera), 7.68 i 7.81 (2d, zajedno 2H), 8.81 (d, 1H).

1-benzil-[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-3-(4-fluorfenil)-2-propenil]-1H-imidazol

¹H NMR (kao baza, CDCl₃):

1.46 i 1.50 (2s, zajedno 9H), 3.23 i 3.26 (2d, zajedno 2H), 4.96 i 5.29 (2s, zajedno 2H), 5.96 i 6.01 (2 široka s, zajedno 1H), 6.03 i 6.11 (2t, zajedno 1H), 6.88-7.27 (12H), 7.42-7.51 (2s, zajedno 1H), 7.60 i 7.68 (2d, zajedno 2H).

c) 4-[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-3-fenilpropil]-1H-imidazol

4-[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-3-fenil-2-propenil]-1H-imidazol hidroklorid je hidrogeniran u etanolu upotrebljavajući 10% Pd/C kao katalizator da se dobije proizvod. Prinos 95%.

¹H NMR (kao HCl sol, MeOH-d₄):

1.43 (s, 9H), w.45-2.52 (izrazit q, 2H), 2.68 (izrazit t, 2H), 4.05 (t, 1H), 7.16-7.37 (m, 6H), 7.38 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 8.76 (d, 1H).

Istim postupkom je također izrađen 4-[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-3-(4-fluorfenil)propil]-1H-imidazol

¹H NMR (kao baza, CDCl₃):

1.44 (s, 9H), 2.30-2.38 (izrazit q, 2H), 2.50 (izrazit t, 2H), 3.92 (t, 1H), 6.06 (širok s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.92 (t, 2H), 7.12 (dd, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.59 (d, 2H).

d) 4-[3-(4-cijanofenil)-3-fenilpropil]-1H-imidazol

4-[3-(4-tert.-butilaminokarbonil)-3-fenilpropil]-1H-imidazol refluksira 2 sata u tionil kloridu. Rastvarač se otpari i doda se 2M natrij hidroksid. Proizvod se ekstrahira u etil acetat, suši i rastvarač se otpari. Proizvod se prečišćava brzom kromatografijom (CH_2Cl_2 :MeOH 9:1).

4-[3-(4-cijanofenil)-3-(4-fluorfenil)propil]-1H-imidazol se izrađuje na isti način iz 4-[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-5-(4-fluorfenil)propil]-1H-imidazola.

Primjer 3

4-[4,4-bis(4-cijanofenil)butil]-1H-imidazol

a) 1-benzil-5-[3,3-bis(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-3-hidroksipropil]-1H-imidazol

Naslovni spoj je izrađen postupkom opisanim u primjeru 1a upotrebljavajući etil (1-benzil-5-imidazolil) propionat (10g, 39 mmola), n-butil litijum (150 mmola) i 4-tert.-butilaminokarbonilbrombenzol (18,8 g, 77 mmola) kao polazne materijale.

^1H NMR (kao baza, CDCl_3):

1.45 (s, 18H), 2.40-2.50 (m, 4H), 4.95 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.92-6.95 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 3H), 7.36 (d, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.60 (d, 4H).

1-benzil-5-[4,4-bis(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-4-hidroksibutil]-1H-imidazol je izrađen na isti način upotrebljavajući (1-benzil-5-imidazolil)butirat kao polazni materijal.

^1H NMR (kao baza, CDCl_3):

1.45 (s, 18H), 1.46-1.60 (m, 2H), 2.22-2.28 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.99-7.02 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.38 (d, 4H), 7.44 (s, 1H), 7.60 (d, 4H).

MS: 580 (14, M^+), 91 (100)

b) 1-benzil-5-[4,4-bis(4-cijanofenil)-3-butenil]-1H-imidazol

1-benzil-5-[4,4-bis(4-tert.-butilaminokarbonil)-4-hidroksibutil]-1H-imidazol se zagrijava u tionil kloridu prema postupku primjera 1b da se dobije naslovni spoj. Ista reakcija je izvršena u ključalom acetonitrilu upotrebljavajući 1,2 mola PCl_5 kao reagens.

^1H NMR (kao baza, CDCl_3):

2.34 (q, 2H), 2.58 (t, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.18 (t, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.96-7.00 (m, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.29-7.32 (m, 3H), 7.55 (d, 2H), između kojih (s, 1H), 7.66 (d, 2H).

c) 4-[4,4-bis(4-cijanofenil)butil]-1H-imidazol

1-benzil-5-[4,4-bis(4-cijanofenil)-3-butanel]-1H-imidazol hidroklorid je hidrogeniran u etanolu upotrebljavajući 10% Pd/C kao katalizator da se dobije proizvod.

^1H NMR (kao HCl sol, MeOH-d_4):

1.60 (kvintet, 2H), 2.18 (q, 2H), 2.77 (t, 2H), 4.19 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.47 (d, 4H), 7.67 (d, 4H), 8.74 (s, 1H)

MS: 326 (22, M^+), 190(18), 96(100), 81(48)

Primjer 4

4-[3,3-bis(4-cijanofenil)propil]-1H-imidazol

- 5 a) 4-[3,3-bis(4-tert.-butilaminikarbonil)-3-hidroksipropil]-1H-imidazol

Gornji spoj je izrađen iz odgovarajućeg benzilom zaštićenog spoja (vidi primjer 3a) reakcijom transfera vodika u primjeru 2a).

- 10 ¹H NMR (kao baza, CDCl₃):

1.44 (s, 18H), 2.45-2.60 (m, 4H), 6.13 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.46 (d, 4H), 7.58 (d, 4H)

- 15 b) 4-[3,3-bis(4-cijanofenil)-2-propenil]-1H-imidazol

4-[3,3-bis(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-3-hidroksipropil]-1H-imidazol je zagrijavan u tionil kloridu prema postupku primjera 1b da se dobije proizvod.

- 20 ¹H NMR (kao HCl sol, MeOH-d₄):

3.58 (d, 2H), 6.57 (t, 1H), 7.39-7.44 (m, 5H), 7.68 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.84 (d, 1H)

- c) 4-[3,3-bis(4-cijanofenil)propil]-1H-imidazol

- 25 4-[3,3-bis(4-cijanofenil)-2-propenil]-1H-imidazol hidroklorid se hidrogenira u etanolu upotrebljavajući 10% Pd/C kao katalizator da se dobije proizvod.

¹H NMR (kao HCl sol, MeOH-d₄):

- 30 2.49-2.56 (m, 2H), 2.69 (izrazit t, 2H), 4.24 (t, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.53 (d, 4H) 7.69 (d, 4H), 8.78 (d, 1H)

Primjer 5

4-[3-(4-cijanofenil)-3-(4-trifluormetilfenil)propil]-1H-imidazol

- 35 a) 4-[3-(4-cijanofenil)-3-(4-trifluormetilfenil)-2-propenil]-1H-imidazol

4-[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-3-(4-trifluormetilfenil)-5-hidroksipropil]-1H-imidazol refluksira s PCl₅ (1,2 ekv) u suhom acetonitrilu da se dobije proizvod. Prinos 97%.

- 40 ¹H NMR (kao baza, CDCl₃):

3.424 (d, 2H), 6.461 i 6.510 (2d, zajedno 1H), 6.767 (s, 1H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.52-7.72 (m, 7H)

- 45 b) 4-[3-(4-cijanofenil)-3-(4-trifluormetilfenil)propil]-1H-imidazol

4-[3-(4-cijanofenil)-3-(4-trifluoimetilfenil)-2-propenil]-1H-imidazol se hidrogenira u etanolu upotrebljavajući 10% Pd/C kao katalizator da se dobije proizvod.

- 50 ¹H NMR (kao baza, CDCl₃):

2.30-2.48 (m, 2H), 2.53-2.58 (m, 2H), 4.080 (t, 1H), 6.732 (s, 1H), 7.31-7.35 (m, 4H), 7.54-7.59 (m, 5H)

Primjer 6

- 55 4-[3,3-bis(4-cijanofenil)propil]-1H-imidazol

- a) 1-benzil-4-[3,3-bis(4-oksazolfenil)-3-hidroksipropil]-1H-imidazol

- 60 4,8 g (0,0187 mola) %-bromfeniloksazolina u manjoj zapremini suhog tetrahidrofurana se dokapa u 0,9 g (0,0375 mola) magnezijevih strugotina uz miješanje u atmosferi dušika na sobnoj temperaturi. Poslije završenog dodavanja reakciona smjesa se miješa 2 sata na sobnoj temperaturi. Uz miješanje se u blago zagrijanu reakcionu smjesu dokapa 2 g (0,0078

mola) etil 3-(1-benzil-1H-imidazol-4-il)propionata u 10 ml tetrahidrofurana. Poslije završenog dodavanja reakciona smjesa refluksira 4 sata. Da se zaustavi reakcija u reakcionu smjesu se doda 10 ml vode. Smjesa se zakiseli s vodikovim kloridom i proizvod se taloži kao njegova hidrokloridna sol. Talog se filtrira i ispire s vodom i etil acetatom. Točka topljenja proizvoda kao baze je 253-255°C

¹H NMR (kao baza, CDCl₃):

1,4 (s, 12H), 2,4 (s, 4H), 4,1 (s, 4H), 4,9 (s, 2H), 6,8 (s, 1H), 6,9 (dd, 2H), 7,3 (m, 3H), 7,3 (d, 4H), 7,4 (s, 1H), 7,8 (d, 4H)

b) 1-benzil-4-[3,3-bis(4-cijanofenil)-2-propenil]-1H-imidazol

1 ekv. 1-benzil-4-[3,3-bis(4-oksazolfenil)propil]-1H-imidazola refluksira u 20 ekv. tionil klorida 8 sati. Tionil klorid se otpari i ostatak se izmulja s toluolom. Toluol se otpari i u ostatak se doda voda. Vodena otopina se najprije ispire s di-
etil eterom i zatim se proizvod kao HCl sol ekstrahira u metilen klorid.

¹H NMR (kao HCl sol, MeOH-d₄):

3,4 (d, 2H), 5,3 (s, 2H), 6,4 (t, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,3 (m, 3H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 8,9 (s, 1H)

c) 4-[3,3-bis(4-cijanofenil)propil]-1H-imidazol

1 ekv. 1-benzil-4-[3,3-bis(4-cijanofenil)-2-propenil]-1H-imidazol hidroklorida se otopi u etanolu (40 ml) i doda katalitička količina 10% Pd/C. Reakciona smjesa se miješa na 40°C u atmosferi vodika dok ne prestane absorpcija vodika. Smjesa se filtrira i filtrat se upari do suha. Ostatak koji je proizvod pročišćava se kromatografijom na koloni s metilen klorid-metanolom (9:1) kao eluensom.

¹H NMR (kao baza, CDCl₃):

2,4 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 6,7 (s, 1H), 7,3 (d, 4H), 7,6 (d, 4H), 7,6 (s, 1H)

Primjer 7

4-[1-(4-cijanofenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazol

a) 1-benzil-5-(1-hidroksi-4-fenilbutil)-1H-imidazol

6,03 magnezijevih strugotina se pokrije s 60 ml suhog tetrahidrofurana. Potom se u smjesu dokapa otopina 1-brom-3-fenil-propana (50,0 g) u 100 ml suhog tetrahidrofurana takvom brzinom da se održava blaga reakcija. Po završenom dodavanju, reakciona smjesa refluksira još jedan sat i ohladi se na sobnu temperaturu. Potom se reakcionoj smjesi dokapa rastvor 1-benzil-5-imidazol-karbaldehida (23,4 g) u 130 ml tetrahidrofurana. Po završenom dodavanju, reakciona smjesa refluksira 2 sata, ohladi se i izlije u hladnu vodu. Tetrahidrofur se otpari i otopina se doda konc. klorovodikova kiselina. Proizvod se ekstrahira u metilen klorid i upari do suha.

¹H NMR (kao baza, CDCl₃):

1,5-1,9 (m, 4H), 2,56 (t, 2H), 4,48 (t, 1H), 5,15 i 5,25 (AB q, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,05-7,35 (m, 10H), 7,40 (s, 1H)

Slijedeći spoj je izrađen istim postupkom iz 1-brom 3-(4-oksazolfenil)propana i 1-benzil-5-imidazolkarbaldehida: 1-benzil-5-[1-hidroksi-4-(4-oksazolfenil)butil]-1H-imidazol

¹H NMR (kao baza, CDCl₃):

1,37 (s, 6H), 1,52-1,9 (m, 4H), 2,58 (t, 2H), 4,1 (s, 2H), 4,47 (t, 1H), 5,22 (q, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,03-7,1 (m, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,25-7,4 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,84 (d, 2H)

b) 1-benzil-5-(1-okso-4-fenilbutil)-1H-imidazol

Smjesa 27,5 g 1-benzil-5-(1-hidroksi-4-fenilbutil)-1H-imidazola i 34,4 g mangan dioksida u 550 ml tetrahidrofurana refluksira uz miješanje četiri sata. Reakciona smjesa se filtrira i filtrat se upari do suha. Proizvod kristalizira iz etil acetata kao hidro-kloridna sol.

¹H NMR (kao HCl sol, MeOH-d₄):

1.75-2.2 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 5.76 (s, 2H), 7.0-7.3 (m, 5H), 7.36 (s, 5H), 8.46 (s, 1H), 9.17 (s, 1H)

5 Slijedeći spoj je izrađen istim postupkom iz 1-benzil-5-[1-hidroksi-4-(4-oksazolfenil)butil]-1H-imidazol:

1-benzil-5-[4-(4-oksazolfenil)-1-oksobutil]-1H-imidazol

¹H NMR (kao baza, CDCl₃):

10 1.38 (s, 6H), 1.99 (q, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 4.09 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.14-7.18 (m, 3H), 7.22-7.35 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.84 (d, 2H)

c) 1-benzil-5-[1-hidroksi-4-fenil-1-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)butil]-1H-imidazol

15 3,0 g p-tert-butilaminokarbonil bromida se otopi u 75 ml suhog tetrahidrofurana i ohladi na -70°C. Otopini se dokapa n-butil litija (1,8 g) u heksanu i smjesa se miješa 30 minuta. Smjesi se na -70°C doda 1-benzil-5-(1-okso-4-fenilbutil)-1H-imidazol (4,3 g) u 75 ml tetrahidrofurana i zatim se smjesa ostavi da se zagrije na sobnu temperaturu i miješanje se nastavlja preko noći. Smjesi se dodaje zasićeni amonijev klorid i otopina se ekstrahira s etil acetatom. Etil acetatne frakcije se spoje i upere do suha.

¹H NMR (kao baza, CDCl₃):

25 1.25-1.35 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.7-1.8 (m, 1H), 2.21 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 4.67 i 4.79 TAB q, 2H), 6.79-6.82 (m, 2H), 7.0-7.3 (m, 12H), 7.57 (d, 2H)

Istim postupkom se izrađuje slijedeći spoj iz 1-benzil-5-[4-(4-oksazolfenil)-1-oksobutil]-1H-imidazola i p-tert.-butilaminokarbonil bromida:

30 1-benzil-5-[1-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-1-hidroksi-4-(4-oksazolfenil)butil]-1H-imidazol

¹H NMR (kao baza, CDCl₃):

35 1.36 (s, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.65-1.9 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 2H), 2.57 (t, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.7 (AB q, 2H), 6.76-6.8 (m, 2H), 7.0-7.35 (m, 9H), 7.6 (d, 2H), 7.8 (d, 2H)

d) 1-benzil-5-[1-(4-cijanofenil)-4-fenil-1-butenil]-1H-imidazol

40 1.95 g 1-benzil-5-[1-hidroksi-4-fenil-1-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)butil]-1H-imidazola refluksira 2 sata u 40 ml tionil klorida. Tionil klorid se otpari a ostatak se rastvara u etil acetatu i ispira s 5% otopinom natrijevog hidrogen karbonata i s vodom. Etil acetat se otpari a ostatak se prečišćava brzom kromatografijom.

¹H NMR (kao HCl sol, MeOH-d₄):

45 2.55 (q, 2H), 2.76 (t, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.26 (t, 1H), 6.88-7.34 (m, 12H), 7.54 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 8.98 (s, 1H)

e) 4-[1-(4-cijanofenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazol

50 1-benzil-5-[1-(4-cijanofenil)-4-fenil-1-butenil]-1H-imidazol hidroklorid (1.77 g) se otopi u etanolu i doda se katalitička količina 10% Pd/C. Reakciona smjesa se snažno miješa u atmosferi vodika na sobnoj temperaturi dok se na dovrše redokovanje dvostruke veze i debenzilovanje. Reakciona smjesa se filtrira i upari do suha. Proizvod se očičava brzom kromatografijom.

¹H NMR (kao HCl sol, MeOH-d₄):

55 1.5-1.65 (m, 2H), 1.95-2.15 (m, 2H), 2.65 (iskrivljen t, 2H), 4.21 (t, 1H), 7.14-7.26 (m, 5H), 7.42 (d, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 8.79 (s, 1H)

Primjer 8

60 4-[1-(4-cijanofenil)-4-(4-fluorfenil)butil]-1H-imidazol

a) 1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-1H-imidazol

1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-1H-imidazol se izrađuje iz 1-brom-3-(4-fluorfenil)propana i 1-benzil-5-imidazol karbaldehida istim postupkom koji je opisan u primjeru 7a.

¹H NMR (kao baza, CDCl₃):

1.5-1.75 (m, 2H), 1.76-1.84 (m, 2H), 2.53 (t, 2H), 4.49 (t, 1H), 5.20 i 5.26 (AB q, 2H), 6.91-7.1 (m, 7H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.48 (s, 1H)

b) 1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-oksobutil]-1H-imidazol

1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-oksobutil]-1H-imidazol je izrađen iz 1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-1H-imidazola istim postupkom koji je opisan u primjeru 7b.

¹H NMR (kao baza, CDCl₃):

1.9-2.0 (m, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 5.52 (s, 2H), 6.9-7.32 (m, 9H), 7.63 (s, 1H), 7.75 (s, 1H)

c) 1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-1-(tert.-butilaminokarbonilfenil)butil]-1H-imidazol

1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-1-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)butil]-1H-imidazol je izrađen iz 1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-oksobutil]-1H-imidazola istim postupkom koji je opisan u primjeru 7c.

¹H NMR (kao baza, CDCl₃ + MeOH-d₄):

1.15-1.35 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.52 (t, 2H), 4.74 i 4.80 (AB q, 2H), 6.80-7.31 (m, 13H), 7.57 (d, 2H)

d) 4-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-1-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)butil]-1H-imidazol

12.95 g 1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-1-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-1H-imidazola se otopi u etanolu (400 ml) i otopini se dodaje voda (130 ml), 8,17 g amonijevog formijata i 1,3 g 10% Pd/C i smjesa refluksira tri sata. Reakciona smjesa se zatim filtrira preko diatomejske zemlje i filtrat se upari do suha. Ostatak se otapa u etil acetatu, ispire s 2M vodenim natrijevim hidroksidom i vodom, suši i upari do suha.

¹H NMR (kao baza, CDCl₃):

1.3-1.5 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 1H), 2.0-2.3 (m, 2H), 2.45-2.6 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.91 (t, 2H), 6.94-7.07 (m, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.61 (d, 2H)

e) 4-[1-(4-cijanofenil)-4-(4-fluorfenil)-1-butenil]-1H-imidazol

15,0 g 4-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-1-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)butil]-1H-imidazola se otopi u suhom acetonitrilu (450 ml). Doda se 15.4 g fosfor pentaklorida i smjesa refluksira pet sati. Smjesa se zatim izlije u vodu i otpari acetonitril. Vodena otopina se zaalkalira i ekstrahira s etil acetatom. Etil acetatna faza se ispire s vodom, suši i upari do suha.

¹H NMR (kao baza, CDCl₃):

2.28 (q, 2H), 2.69 (t, 2H), 6.04 i 6.45 (2t, 1H), 6.36 i 6.85 (2s, 1H), 6.89-7.64 (m, 9H)

Istim postupkom je izrađen slijedeći spoj iz 4-[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-3-hidroksi-3-(4-metoksifenil)propil]-1H-imidazola:

4-[3-(4-cijanofenil)-3-(4-metoksifenil)pro-2-en-1-il]-1H-imidazol

¹H NMR (kao baza, CDCl₃):

3.38 i 3.48 (2d, zajedno 2H), 3.79-3.84 (2s, zajedno 3H), 6.25 i 6.35 (2H, zajedno 1H), 6.78 (s, 1H), 6.81 i 6.92 (2d, zajedno 2H), 7.09 i 7.11 (2d, zajedno 2H), 7.32 i 7.35 (2d, zajedno 2H), 7.52 i 7.65 (2d, zajedno 2H), 7.66 (s, 1H)

f) 4-[1-(4-cijanofenil)-4-(4-fluorfenil)butil]-1H-imidazol

4-[1-(4-cijanofenil)-4-(4-fluorfenil)butil]-1H-imidazol je izrađen iz 4-[1-(4-cijanofenil)-4-(4-fluorfenil)-1-butenil]-1H-imidazola istim postupkom opisanim u primjeru 7e. Prinos 80%.

¹H NMR (kao baza, CDCl₃):

1.4-1.65 (m, 2H), 1.87-1.96 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.58 (t, 2H), 3.95 (t, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.92 (t, 2H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.53 (d, 2H)

Slijedeći spoj je izrađen istim postupkom iz 4-[3-(4-cijanofenil)-3-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-il]-1H-imidazola:

4-[3-(4-cijanofenil)-3-(4-metoksifenil)propil]-1H-imidazol

¹H NMR (kao HCl sol, MeOH-d₄):

2.43-2.49 (m, 2H), 2.65-2.70 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.04 (t, 1H), 6.87 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.77 (s, 1H)

Primjer 9

4-[1-(4-cijanofenil)-4-(4-fluorfenil)butil]-1H-imidazol

a) 4-[4-(4-fluorfenil)-1-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)butil]-1H-imidazol

1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-1-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)butil]-1H-imidazol (10 g) se otopi u octenoj kiselini (100 ml). Otopini se doda amonijev formijat (6.3 g) i 10% Pd/C (1 g) i smjesa se refluksira deset sati. Pošto se reakcija završi smjesa se filtrira preko diatomejske zemlje i filtrat se upari do suha. Ostatak se otapa u etil acetatu, ispire se 2M vodenim natrijevim hidroksidom i vodom, suši i upari do suha. Prinos 92%.

¹H NMR (kao baza, CDCl₃):

1.46 (s, 9H), 1.4-1.63 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 1H), 2.1-2.25 (m, 1H), 2.5-2.65 (m, 2H), 3.95 (t, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.9-6.95 (m, 2H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.61 (d, 2H)

b) 4-[1-(4-cijanofenil)-4-(4-fluorfenil)butil]-1H-imidazol

4-[4-(4-fluorfenil)-1-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)butil]-1H-imidazol (7g) se otapa u suhom acetonitrilu (200 ml). Dodaje se 3,6 g fosfor pentaklorida i smjesa se izlije u vodu i acetonitril se otpari. Vodena otopina se zaalkalira i ekstrahira s etil acetatom. Etil acetatna faza se ispire s vodom, suši i upari do suha. Prinos 85%.

Primjer 10

4-[1-(4-cijanofenil)-4-(4-fluorfenil)-1-butenil]-1H-imidazol, izomeri a i b

a) 1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-1H-imidazol

5,4 g magnezijevih strugotina se prelije s 50 ml suhog tetrahidrofurana. Zatim se dokapa otopina 1-brom-3-(4-fluorfenil)propana (48,7 g) u 200 ml suhog tetrahidrofurana u smjesu takvom brzinom da se održava blaga reakcija. Pošto se dodavanje dovrši, reakciona smjesa refluksira još jedan sat i ohladi na sobnu temperaturu. Reakcionoj smjesi se zatim dokapa otopina 1-benzil-5-imidazolkarbaldehida (20,9 g) s 200 ml tetrahidrofurana. Po završenom dodavanju, reakciona smjesa refluksira 2 sata, ohladi se i izlije u hladnu zasićenu amonijevu kloridnu otopinu. Odvoji se tetrafuranska faza i vodena faza se ekstrahira tri puta s etil acetatom. Organske faze se spoje, suše i upare do suha. Ostatak se suapendira u dietil eteru i filtrira. Prinos 86%.

¹H NMR (kao baza, CDCl₃):

1.5-1.75 (m, 2H), 1.76-1.84 (m, 2H), 2.53 (t, 2H), 4.49 (t, 1H), 5.20 i 5.26 (AB qm2H), 6.91-7.1 (m, 7H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.48 (s, 1H)

b) 1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-oksobutil]-1H-imidazol

Smjesa 36,1 g 1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-1H-imidazola i 53 g mangan dioksida u 550 ml tetraklor etilena refluksira uz mješanje četiri sata. Reakciona smjesa se filtrira preko diatomejske zemlje i filtrat se upari do suha. Proizvod se kristalizira iz acetona kao hidrokloridna sol.

5 ^1H NMR (kao baza, CDCl_3):

1.9-2.0 (m, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 5.52 (s, 2H), 6.9-7.32 (m, 9H), 7.63 (s, 1H), 7.75 (s, 1H)

c) 1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-1-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)butil]-1H-imidazol

10

9,9 g p-tert.-butilaminokarbonilfenil bromida se otopi u 200 ml suhog tetrahidrofurana i ohladi na -70°C . Otopini se dokapa n-butil litij (5,3 g) u heksanu i smjesa se miješa jedan sat. Smjesi se na -70°C doda 1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-oksobutil]-1H-imidazol (10,4 g) u 200 ml tetrahidrofurana i ostavi se da se smjesa zagrije na sobnu temperaturu mješanje se nastavlja preko noći. Smjesi se dodaje zasićeni amonij klorid i otopina se ekstrahira s etil acetatom. Etil acetatne frakcije se spoje i upare do suha.

15

^1H NMR (kao baza, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH}-d_4$):

20

1.15-1.35 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.52 (t, 2H), 4.74 i 4.80 (AB q, 2H), 6.80-7.31 (m, 13H), 7.57 (d, 2H)

d) 4-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-1-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)butil]-1H-imidazol

25

1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-1-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)butil]-1H-imidazol hidroklorid (12,95 g) se otopi u vodenom etanolu (400 ml) i doda se 1,3 g 10% Pd/C. U malim porcijama ključaloj otopini se dodaje amonijev formijat (8,17 g). Smjesa se refluksira tri sata. Zatim se reakciona smjesa filtrira preko diatomejske zemlje i filtrat se upari do suha. Ostatak se otopi u metilen kloridu, ispira se 2M natrijevim hidroksidom i vodom, suši i upari do suha. Prinos 79%.

30

^1H NMR (kao baza, CDCl_3):

1.3-1.5 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 1H), 2.0-2.3 (m, 2H), 2.45-2.6 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.91 (t, 2H), 6.94-7.07 (m, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.61 (d, 2H)

35

e) 4-[1-(4-cijanofenil)-4-(4-fluorfenil)-1-butenil]-1H-imidazol, izomeri a i b

40

4-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-1-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)butil]-1H-imidazol (7,6 g) se rastvori u tionil kloridu (75 ml) i refluksira dva sata. Tionil klorid se otpari a ostatak se otopi u etil acetatu, ispire se 2M natrijevom hidroksidnom otopinom i vodom, suši i upari do suha. Ostatak se kristalizira iz etil acetata kao vodikova kloridna sol (izomer a). Matična lužina se ispire s 2M natrijevom hidroksidnom otopinom i vodom, suši i koncentrira. Otopine se dodaje dietil etar i istaloženi proizvod se filtrira (izomer b). Prinos 53% izomera a i 17% izomera b.

^1H NMR (kao HCl sol, $\text{MeOH}-d_4$):

45

Izomer a: 2.4 (q, 2H), 2.77 (t, 2H), 6.47 (t, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.08-7.13 (m, 3H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.76-7.78 (m, 2H), 8.87 (d, 1H)

Izomer b: 2.61 (q, 2H), 2.85 (t, 2H), 6.61 (t, 1H), 6.96-7.01 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 8.93 (d, 1H)

50

Primjer 11

4-[1-(4-cijanofenil)-3-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazol

55

a) 1-benzil-5-[1-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-3-(4-fluorfenil)-1-hidroksipropil]-1H-imidazol

1-benzil-5-[1-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-3-(4-fluorfenil)-1-hidroksipropil]-1H-imidazol je izrađen iz 1-benzil-5-[3-(4-fluorfenil)-1-oksopropil]-1H-imidazola (koji je sintetiziran aldolnom kondenzacijom iz 1-benzil-5-acetil-1H-imidazola i 4-fluorbenzaldehida zatim hidrogeniranjem) postupkom pisanim u primjeru 7c.

60

^1H NMR (kao HCl sol, $\text{MeOH}-d_4$):

1.46 (s, 9H), 2.08-2.19 (m, 1H), 2.55-2.60 (m, 2H), 2.79-2.89 (m, 1H), 5.06 (d, 1H), 5.35 (d, 1H), 6.91-6.98 (m, 4H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.53 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.69 (d, 1H)

b) 4-[1-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-3-(4-fluorfenil)-1-hidroksipropil]-1H-imidazol

4-[1-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-3-(4-fluorfenil)-1-hidroksipropil]-1H-imidazol se izrađuje iz 1-benzil-5[1-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-3-(4-fluorfenil)-1-hidroksipropil]-1H-imidazola postupkom opisanim u primjeru 7d.

¹H NMR (kao baza CDCl₃):

1.46 (s, 9H), 2.26-2.42 (m, 2H), 2.44-2.58 (m, 1H), 2.63-2.76 (m, 1H), 6.39 (širok s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.91 (t, 2H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.65 (d, 2H).

c) 4-[1-(4-cijanofenil)-3-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazol, izomeri a i b

4-[1-(4-cijanofenil)-3-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazol je izrađen iz 4-[1-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-1-hidroksipropil]-1H-imidazola postupkom opisanim u primjeru 8c. Prinos je bio 96,5%. Proizvod sadrži izomere a i b u odnosu 4:1. Izomer a se taloži kao hidrokloridna sol iz etil acetata. Filtrat se ispire s 2M natrij hidroksidom. Izomer b se taloži iz koncentriranog etil acetatnog rastvora kao baza.

¹H NMR, izomer a (kao HCl sol, MeOH-d₄):

3.45 (d, 2H), 6.26 (t, 1H), 7.02 (t, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.188 (dd, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.91 (d, 1H)

¹H NMR, izomer b (kao HCl sol, MeOH-d₄):

3.64 (d, 2H), 6.75 (t, 1H), 7.05 (t, 2H), 7.23 (dd, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 9.03 (d, 1H)

Primjer 12

4-[3-(4-cijanofenil)-1-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazol

a) 1-benzil-5-[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-1-(4-fluorfenil)-1-hidroksipropil]-1H-imidazol

1-benzil-5-[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-1-(4-fluorfenil)-1-hidroksipropil]-1H-imidazol je izrađen iz 1-benzil-5-[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-1-oksopropil]-1H-imidazola (koji je sintetiziran aldolskom kondenzacijom iz 1-benzil-5-acetil-1H-imidazola i 4-etoksikarbonilbenzaldehida zatim hidrogeniranjem prevodeći u odgovarajući klorid kiseline i omogućavajući da proizvod reagira s tert.-butilaminom) i 4-bromfluorbenzola postupkom opisanim u primjeru 7c.

¹H NMR (kao baza, CDCl₃ + MeOH-d₄):

1.46 (s, 9H), 2.25 (dt, 1H), 2.45 (d kvintet, 2H), 2.84 (dt, 1H), 4.77 i 4.98 (2d, AB shema, 2H), 6.84-6.87 (m, 2H), 6.97 (t, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 4H), 7.32 (dd, 2H), 7.58 (d, 2H)

b) 4-[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-1-(4-fluorfenil)-1-hidroksipropil]-1H-imidazol

4-[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-1-(4-fluorfenil)-1-hidroksipropil]-1H-imidazol je izrađen iz 1-benzil-5-[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-1-(4-fluorfenil)-1-hidroksipropil]-1H-imidazola postupkom opisanim u primjeru 8d.

¹H NMR (kao baza, CDCl₃ + MeOH-d₄):

1.45 (s, 9H), 2.30-2.62 (m, 3H), 2.70-2.84 (m, 1H), 6.28 (širok s, 1H), 6.91 (širok s, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.46 (dd, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.75 (širok s, 1H)

c) 4-[3-(4-cijanofenil)-1-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazol, izomeri a i b

4-[3-(4-cijanofenil)-1-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazol je izrađen iz 4-[3-(4-tert.-butilaminokarbonilfenil)-1-(4-fluorfenil)-1-hidroksipropil]-1H-imidazola postupkom opisanim u primjeru 8e.

¹H NMR (kao HCl sol, MeOH-d₄):

3.56 i 3.72 (2d, zajedno 2H), 6.54 i 6.55 (2t, zajedno 1H), 7.12 i 7.25 (2t, zajedno 2H), 7.30-7.44 (m, 4H), 7.67 i 7.69 (2d, zajedno 2H), 7.11 i 7.70 (2s, zajedno 1H), 8.91 i 9.00 (2s, zajedno 1H)

Primjer 13

4-[1,4-bis(4-cijanofenil)butil]-1H-imidazol

a) 1-benzil-5-[1-hidroksi-4-(4-oksazolfenil)butil]-1H-imidazol

0,73 g magnezijevih opiljaka se prelije s 30 ml suhog tetrahidrofurana. Potom se u smjesu dokapa otopina 1-brom-3-(4-oksazolfenil) propana (9.1 g) u 70 ml suhog tetrahidrofuran takvom brzinom da se održava blaga reakcija. Po završenom dodavanju, reakcija refluksira jedan i pol sat i ohladi se na oko 40°C. Potom se reakcionoj smjesi dokapa otopina 1-benzil-5-imidazolkarbaldehida (2,3 g) u 50 ml tetrahidrofurana. Po završenom dodavanju, reakciona smjesa refluksira 2 sata, ohladi se i izlije u zasićen vodeni amonij kloridni rastvor. Faze se odvoje THF-otopina se suši i upari do suha. Ostatak se trituriira s petrolej eterom, odlije i ponovo trituriira s petrolej eterom i acetonom. Istaloženi proizvod se filtrira. Prinos 76%.

¹H NMR (kao baza, CDCl₃):

1.37 (s, 6H), 1.52-1.9 (m, 4H), 2.58 (t, 2H), 4.1 (s, 2H), 4.47 (t, 1H), 5.22 (q, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.03-7.1 (m, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.25-7.4 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.84 (d, 2H)

b) 1-benzil-5-[4-(4-oksazolfenil)-1-oksobutil]-1H-imidazol

Smjesa 11,37 g 1-benzil-5-[1-hidroksi-4-(4-oksazolfenil)butil]-1H-imidazola i 11 g mangan dioksida refluksira uz mješanje četiri sata u 180 ml tetrakloretilena. Reakciona smjesa se filtrira preko diatomejske zemlje i filtrat se upari do suha. Proizvod se kristalizira kao hidrokloridna sol iz etil acetata. Prinos 81%.

¹H NMR (kao baza, CDCl₃):

1.38 (s, 6H), 1.99 (kvintet, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 4.09 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.14-7.18 (m, 3H), 7.22-7.35 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.84 (d, 2H)

c) 1-benzil-5-[1,4-bis(4-oksazolfenil)-1-hidroksibutil]-1H-imidazol

0.93 g magnezijevih strugotina se prelije s 30 ml suhog tetrahidrofurana. Zatim se smjesi dokapa otopina 1-brom-3-(4-oksazolfenil) propana (9,88 g) u 70 ml suhog tetrahidrofurana takvom brzinom da se održava blaga reakcija. Po završenom dodavanju, reakciona smjesa refluksira jedan i pol sat i ohladi se na oko 40°C. Zatim se reakcionoj smjesi dokapa otopina 1-benzil-5-[4-(4-oksazolfenil)-1-oksobutil]-1H-imidazola (7.8 g) u 50 ml tetrahidrofurana.

Po završenom dodavanju, reakciona smjesa refluksira 2 sata, ohladi se i izlije u zasićenu vodenu amonijevu kloridnu otopinu. Faze se odvoje, THF-otopina se suši i upari do suha. Ostatak se trituriira s etil acetatom i filtrira.

¹H NMR (kao baza, CDCl₃):

1.28-1.4 (m, 1H), 1.35 (s, 6H), 1.39 (s, 1H), 1.75-1.9 (m, 1H), 2.19 (iskrivljen t, 2H), 2.57 (t, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.7 (AB q, 2H), 6.8-6.83 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.17-7.2 (m, 4H), 7.31 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.82 (d, 2H)

d) 4-[1,4-bis(4-oksazolfenil)-1-hidroksibutil]-1H-imidazol

1-benzil-5-[1,4-bis(4-oksazolfenil)-1-hidroksibutil]-1H-imidazol (5.7 g) se otapa u vodenom etanolu (100 ml) i doda se 0.6 g 10% Pd/C. U malim porcijama se ključaloj otopini dodaje amonijev formijat (3.1 g). Smjesa refluksira 6 sati. Reakciona smjesa se zatim filtrira preko diatomejske zemlje i filtrat se upari do suha. Ostatak se otapa u etil acetatu, ispire s 2M natrijevim hidroksidom i vodom, suši i zakiseli s klorovodikovim plinom. Etil acetatna otopina se koncentrira i istaloženi proizvod se filtrira. Prinos 92%.

¹H NMR (kao HCl sol, MeOH-d₄):

1.35-1.5 (m, 1H), 1.65 (s, 6H), 1.66 (s, 6H), 1.7-1.9 (m, 1H), 2.35-2.5 (m, 2H), 2.7-2.9 (m, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.83 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.85 (s, 1H)

e) 4-[1,4-bis(4-karboksifenil)-1-butenil]-1H-imidazol

4-[1,4-bis(4-oksazolfenil)-1-hidroksibutil]-1H-imidazol (5.7 g) refluksira s 6N vodenim hidrogen kloridom (80 ml) 4 sata. Ohlađena reakciona smjesa se filtrira i talog se ispiri s vodom. Prinos 96%. Odnos izomera 85:15 (a:b).

¹H NMR (kao HCl sol, DMSO-d₆):

2.36 i 2.55 (q, 2H), 2.80 i 2.90 (t, 2H), 6.59 i 6.69 (t, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 9.17 (s, 1H)

f) 4-[1,4-bis(4-cijanofenil)-1-butenil]-1H-imidazol

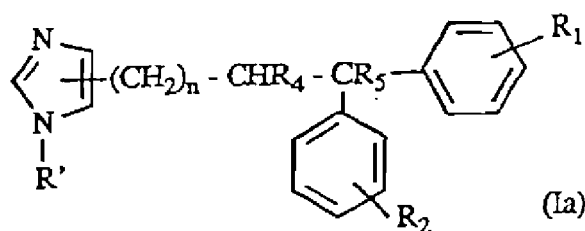
4-[1,4-bis(karboksifenil)-1-butenil]-1H-imidazol hidroklorid (0,5 g) i karbonildiimidazol (0,81 g) se na sobnoj temperaturi miješaju dva sata u suhom dimetilaformamidu (2 ml). U reakcionu smjesu se uvodi plinoviti amonijak i mješanje se nastavlja jedan i pol sat. Proizvod se taloži kao ulje dodavanjem dietil etera (60 ml) u reakcionu smjesu. Rastvarači se odliju a ostatak se trituriira s etil eterom (20 ml), odlije i upari za odstranjivanje tragova etera. Ostatak se otapa u suhom acetonitrilu (20 ml), dodaje fosfor pentaklorid (0,43 g) i smjesa refluksira jedan sat. Smjesa se zatim upari do suha, dodaje se voda i otopina se zaalkalira i ekstrahira s etil acetatom. Etil acetatna faza se ispiri s vodom, suši i upari do suha. Ostatak se prečišćava brzom kromatografijom. Prinos 65%.

¹H NMR (kao baza, CDCl₃):

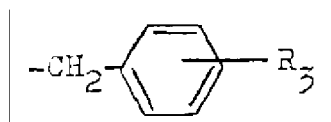
2.34 (q, 2H), 2.78 (t, 2H), 5.97 i 6.51 (t, 1H), 6.40 i 6.87 (s, 1H), 7.18 (d, 4H), 7.52 (d, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.64 (d, 2H)

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj koji je supstituirani imidazol formule



njegovi stereo izomeri ili netoksična farmaceutski prihvatljiva adicijona sol kiseline istoga u kojoj je R₁ CN, R₂ je H, CH₃, OCH₃, NO₂, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F ili halogen; R' je H ili



gdje je R₃ H, CH₃ ili halogen; R₄ je H i R₅ je H ili R₄ i R₅ uzeti zajedno formiraju vezu i n je 1 do 2.

2. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačeno time**, što su R₁ i R₂ u para položaju fenilnih grupa.

3. Spoj prema zahtjevu 2, **naznačeno time**, što je R₂ H, CN, halogen, CF₃ ili OCH₃.

4. Spoj prema zahtjevu 3, **naznačeno time**, što je R₂ F ili CN.

5. Spoj prema zahtjevu 1 do 4, **naznačeno time**, što je R' H.

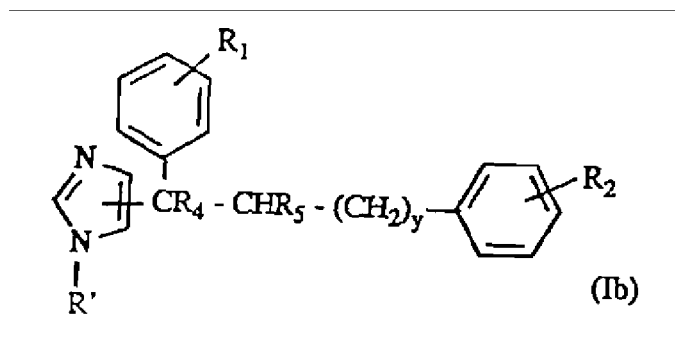
6. Spoj prema zahtjevima 1 do 5, **naznačeno time**, što su R₄ i R₅ H.

7. Spoj prema zahtjevima 1 do 5, **naznačeno time**, što R₄ i R₅ zajedno formiraju vezu.

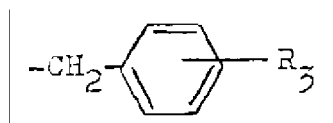
8. Spoj prema zahtjevu 7, **naznačeno time**, što je stereo izomer spoja ili netoksična farmaceutski prihvatljiva adicijona sol kiseline istog.

9. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačeno time**, što je 4-[3-(4-cijanofenil)-3-fenilpropil]-1H-imidazol ili netoksična farmaceutski prihvatljiva adicijona sol kiseline istog.

10. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačeno time**, što je 4-C[3,3-bis(4-cijanofenil)propil]-1H-imidazol ili netoksična farmaceutski prihvatljiva adicijona sol kiseline istog.
11. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačeno time**, što je 4-[3-(4-cijanofenil)-3-(4-fluorfenil)propil]-1H-imidazol ili netoksična farmaceutski prihvatljiva adicijona sol kiseline istog.
- 5 12. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačeno time**, što je 4-[3-(4-cijanofenil)-3-(4-fluorfenil)-2-propenil]-1H-imidazol, njegovi stereo izomeri ili netoksična farmaceutski prihvatljiva adicijona sol kiseline istog.
13. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačeno time**, što je 1-benzil-5-[3,3-bis(4-cijanofenil)-2-propenil]-1H-imidazol, njegovi stereo izomeri ili netoksična farmaceutski prihvatljiva adicijona sol kiseline istog.
14. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačeno time**, što je 4-[4,4-bis(4-cijanofenil)butil]-1H-imidazol ili netoksična farmaceutski prihvatljiva adicijona sol kiseline istog.
- 10 15. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačeno time**, što je 1-benzil-5-[4,4-bis(4-tert.-cijanofenil)butil]-1H-imidazol ili netoksična farmaceutski prihvatljiva adicijona sol kiseline istog.
16. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačeno time**, što je 4-[3,3-bis(4-cijanofenil)-2-propenil]-1H-imidazol, njegovi stereo izomeri ili netoksična farmaceutski prihvatljiva adicijona sol kiseline istog.
- 15 17. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačeno time**, što je 4-[3-(4-cijanofenil)-3-(4-trifluorometilfenil)propil]-1H-imidazol ili netoksična farmaceutski prihvatljiva adicijona sol kiseline istog.
18. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačeno time**, što je 4-[3-(4-cijanofenil)-3-(4-metoksifenil)propil]-1H-imidazol ili netoksična farmaceutski prihvatljiva adicijona sol kiseline istog.
19. Farmaceutski sastav, **naznačen time**, što sadrži spoj prema ma kom od zahtjeva 1 do 18 i farmaceutski prihvatljiv nosač.
- 20 20. Postupak za kočenje aromataze, **naznačen time**, što se osobi kod koje se takvo kočenje želi, daje količina spoja prema ma kom od zahtjeva 1 do 19 da se proizvede željeno kočenje.
21. Spoj prema ma kom od zahtjeva 1 do 18 za primjenu u postupku medicinskog liječenja.
22. Upotreba spoja prema ma kom od zahtjeva 1 do 18 u proizvodnji lijeka za upotrebu u kočenju aromataze,
- 25 23. Spoj, **naznačeno time**, što je supstituirani imidazol formule



- 30 njegovi stereo izomeri ili netoksična farmaceutski prihvatljiva adicijona sol kiseline istog u kojoj su R_1 i R_2 CN ili je R_1 ili R_2 CN i drugi H, CH_3 , OCH_3 , NO_2 , NH_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F ili halogen; R' je H ili

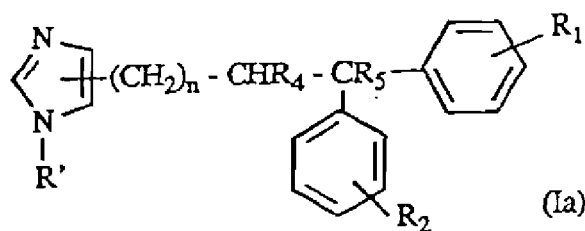


- gdje je R_3 H, CH_3 ili halogen; R_4 je H i R_5 je H ili R_4 i R_5 zajedno formiraju vezu y je 0 do 2.
- 35 24. Spoj prema zahtjevu 23 u kome je y 1 ili 2.
25. Spoj prema zahtjevu 24 u kome je R' H.
26. Spoj prema zahtjevima 23 do 25 u kome su R_1 i R_2 su u para položaju fenil grupa.
27. Spoj prema zahtjevu 26 u kome su R_1 i R_2 CN.
28. Spoj prema zahtjevu 26 u kome je R_1 CN i R_2 je H ili halogen.
- 40 29. Spoj prema zahtjevu 28 u kome je R_1 CN i R_2 je F.
30. Spoj prema zahtjevima 23 do 29 u kojima su R_4 i R_5 H.
31. Spoj prema zahtjevima 23 do 29 u kojima R_4 i R_5 zajedno formiraju vezu.
32. Spoj prema zahtjevu 31, **naznačeno time**, što je stereo izomer spoj ili netoksična farmaceutski prihvatljiva adicijona sol kiseline istog.
- 45 33. Spoj prema zahtjevu 23, **naznačeno time**, što je 4-[1-(4-cijanofenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazol ili netoksična farmaceutski prihvatljiva adicijona sol kiseline istog.
34. Spoj prema zahtjevu 23, **naznačeno time**, što je 4-[1-(4-cijanofenil)-4-(4-fluorfenil)butil]-1H-imidazol ili netoksična farmaceutski prihvatljiva adicijona sol kiseline istog.

35. Spoj prema zahtjevu 23, **naznačeno time**, što je 4-[1-(4-cijanofenil)-4-(4-fluorfenil)-1-butenil]-1H-imidazol ili netoksična farmaceutski prihvatljiva adicijona sol kiseline istog.
36. Spoj prema zahtjevu 23, **naznačeno time**, što je 4-[1-(4-cijanofenil)-4-(4-fluorfenil)-1-butenil]-1H-imidazol izomer a ili netoksična farmaceutski prihvatljiva adicijona sol kiseline istog.
37. Spoj prema zahtjevu 23, **naznačeno time**, što je 4-[1-(4-cijanofenil)-4-(4-fluorfenil)-1-butenil]-1H-imidazol izomer b ili netoksična farmaceutski prihvatljiva adicijona sol kiseline istog.
38. Spoj prema zahtjevu 23, **naznačeno time**, što je 4-[1-(4-cijanofenil)-3-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazol ili netoksična farmaceutski prihvatljiva adicijona sol kiseline istog.
39. Spoj prema zahtjevu 23, **naznačeno time**, što je 4-[1-(4-cijanofenil)-3-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazol izomer a ili netoksična farmaceutski prihvatljiva adicijona sol kiseline istog.
40. Spoj prema zahtjevu 23, **naznačeno time**, što je 4-[1-(4-cijanofenil)-3-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazol izomer b ili netoksična farmaceutski prihvatljiva adicijona sol kiseline istog.
41. Spoj prema zahtjevu 23, **naznačeno time**, što je 4-[3-(4-cijanofenil)-1-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazol, njegovi stereo izomeri ili netoksična farmaceutski prihvatljiva adicijona sol kiseline istog.
42. Spoj prema zahtjevu 23, **naznačeno time**, što je 4-[1,4-bis(4-cijanofenil)-1-butenil]-1H-imidazol, njegovi stereo izomeri ili netoksična farmaceutski prihvatljiva adicijona sol kiseline istog.
43. Farmaceutski sastav, **naznačen time**, što sadrži spoj prema ma kom od zahtjeva 23 do 42 i farmaceutski prihvatljiv nosač.
44. Postupak kočenja aromataze, **naznačen time**, što se osobi u kojoj se želi kočenje daje količina spoja prema ma kom od zahtjeva 23 do 43 da se proizvede željeno kočenje.
45. Spoj prema ma kom od zahtjeva 23 do 24 za upotrebu u postupku medicinskog liječenja.
46. upotreba spoja prema ma kom od zahtjeva 23 do 42 u proizvodnji lijeka za upotrebu u kočenju aromataze.

SAŽETAK

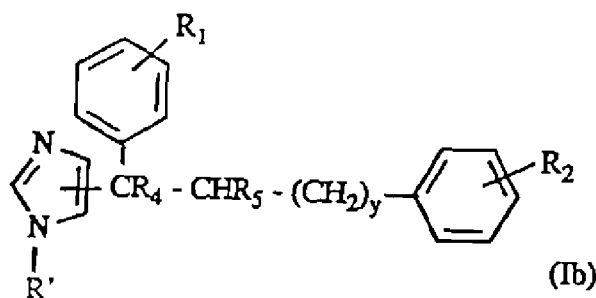
Novi derivati 4(5)-imidazola formule



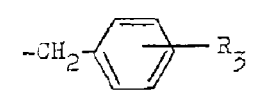
u kojoj je R_1 CN, R_2 je H, CH_3 , OCH_3 , NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F ili halogen; R' je H ili



gdje je R_3 H, CH_3 ili halogen; R_4 je H i R_5 je H ili R_4 i R_5 zajedno formiraju vezu i n je 1 do 2 i



u kojoj su R_1 i R_2 CN ili je R_1 ili R_2 CN a drugi je H, CH_3 , OCH_3 , NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F ili halogen; R' je H ili



- gdje je R_3 H, CH_3 ili halogen: R_4 je H i R_5 je H ili R_4 i R_5 zajedno formiraju vezu i y je 0 do 2, njihovi stereo izomeri i njihove netoksične farmaceutski prihvatljive adicione soli kiseline ispoljavaju selektivna svojstva kočenja aromataze, uspoređena s njihovim svojstvima koja koče dezmolazu. Spojevi pronalaska su vrijedni u liječenju bolesti koje zavise od estrogena, na primjer rak dojki ili benigna hiperplazija prostate (BHP).