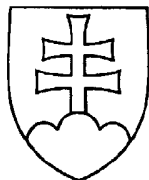


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: 435-98
(22) Dátum podania prihlášky: 2. 10. 1996
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: 5. 2. 2002
Vestník ÚPV SR č.: 2/2002
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/005 059
60/005 063
9602975.6
9602907.9
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 6. 10. 1995
6. 10. 1995
13. 2. 1996
13. 2. 1996
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: US, US, GB, GB
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 4. 11. 1998
Vestník ÚPV SR č.: 11/1998
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: 14. 1. 2002
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/US96/15880
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO97/12876

(11) Číslo dokumentu:

282 496

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

C07D 233/76

C07D 233/86

C07D 233/88

(73) Majiteľ: MERCK & CO., INC., Rahway, NJ, US;

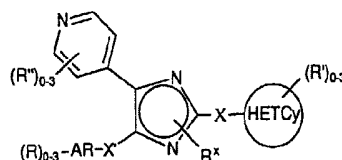
(72) Pôvodca: Selnick Harold G., Rahway, NJ, US;
Claremon David A., Rahway, NJ, US;
Liverton Nigel J., Rahway, NJ, US;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov: Imidazolové deriváty, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

(57) Anotácia:

Imidazolové deriváty všeobecného vzorca (I), ktoré majú protinádorový účinok a ktoré tiež spôsobujú inhibíciu účinnosti cytokínov a ktoré je možné vo forme farmaceutického prostriedku, ktorý tiež tvorí súčasť vynálezu, použiť na liečenie zhubných nádorov, chorôb sprostredkovaných pôsobením cytokínov, zápalových chorôb, osteoporózy, zvýšenej resorpcie kostného tkaniva, Crohnovej choroby a podobných chorôb.



Oblasť techniky

Vynález sa týka substituovaných imidazolových derivátov, ktoré majú protirakovinový účinok a spôsobujú inhibíciu účinku cytokínu. Vynález sa týka aj farmaceutického prostriedku s obsahom týchto látok.

Doterajší stav techniky

Bol už syntetizovaný celý rad látok s protirakovinovým účinkom, pričom ide o látky, patriace do celého radu neprírodných chemických skupín. Celý rad takýchto látok bol tiež izolovaný ako prírodné látky z rastlín a niektorých organizmov. Pre žiadnu z týchto látok však neboli dokázané účinky, ktoré majú zlúčeniny podľa vynálezu. Tieto látky vykonávajú svoju účinnosť cez antagonizmus kinázy Raf. Gény raf sú kódovými génmi pre skupinu bielkovín, ktorá môže byť onkogénne aktivovaná N-terminálnou fúziou, skrútením alebo bodovými mutáciami. Kináza RAF je aktivovaná alebo podlieha rýchlej fosforylácii pôsobením PCGF, EGF, inzulinu, trombinu, endotelínu, FGF kyslej povahy, CSF1 alebo TPA a tiež pôsobením onkoproteínov v-fms, v-src, v-sis, Hras a stredného antigénu T polymu. Konštrukcie proti smeru exprese, ktoré znižujú bunkovú koncentráciu c-Raf a tým aj účinnosť Raf spôsobujú aj inhibíciu rastu fibroblastov hladavcov po ich transformácii onkogénom na mäkkom agare, súčasne však nie sú cytotoxické alebo majú len nízku cytotoxicitu. Vzhľadom na to, že na základe inhibície rastu na mäkkom agare je možné s vysokou pravdepodobnosťou súdiť na reakciu nádorového tkaniva na živých zvieratách, podporujú tieto pokusy názor, že antagonizmus RAF je účinným prostriedkom na liečenie zhubných nádorov, pri ktorých hrá RAF určitú úlohu.

Ako príklady zhubných nádorov, pri vzniku a raste ktorých sa zúčastňuje RAF pri svojej príliš vysokej expresii, zahrnujú nádory mozgu, močového a pohlavného ústrojenstva, lymfatického systému, žalúdka, hrtana a pľúc. Špecifickými príkladmi týchto nádorov môže byť histiocytálny lymfóm, adenokarcinóm pľúc a karcinómy pľúc z malých buniek. Ako ďalšie príklady je možné uviesť zhubné nádory, pri ktorých je možné pozorovať príliš vysokú expresiu alebo aktiváciu onkogénov, aktivujúcich Raf, napríklad K-ras alebo erb-B. Špecifickými príkladmi týchto typov nádorov sú karcinómy slinivky brušnej a mliečnej žľazy.

Rad zlúčenín podľa vynálezu tiež vyvoláva inhibíciu cytokínov a tým potláča patologické stavy, pri ktorých je možné pozorovať vysokú koncentráciu týchto látok. Chorobami, sprostredkovanými pôsobením cytokínov, sú také ochorenia alebo stavy, pri ktorých dochádza k príliš vysokej alebo neriadenej produkcii alebo účinnosti jedného alebo väčšieho počtu cytokínov. Napríklad interleukín-1, IL-1 a faktor nekrózy nádorov, TNF, sú cytokíny, produkované radom buniek, zúčastňujúcich sa riadenia imunitných reakcií a ďalších fyziologických stavov.

Existuje rad ochorení, pri vzniku ktorých sa zúčastňuje IL-1. Z týchto chorôb je možné uviesť napríklad reumatoidnú artritídu, osteoartritídu, endotoxémiu, toxický šokový syndróm, akútne a chronické ochorenia, napríklad zápalové reakcie, vyvolané endotoxínom alebo zápalovým ochorením hrubého čreva, tuberkulóza, ateroskleróza, degenerácia svalov, kachexia, zápal kĺbov pri lupienke, Reiterov syndróm, dna, poúrazové zápaly kĺbov, zápaly kĺbov pri ružienke a akútne synovitis. Existujú aj dôkazy spojenia medzi účinnosťou IL-1 a cukrovkou.

Bolo tiež dokázané, že sa interleukín-1 zúčastňuje celého radu biologických pochodov, ktoré sú zrejme dôležité

pri riadení činnosti imunitného systému a pri ďalších fyziologických stavoch, napríklad podľa publikácie Dinarello a ďalší, Rev. Infect. Disease, 6, 51, 1984. Známu biologickou účinnosťou IL-1 je napríklad aktivácia pomocných buniek T, vyvolanie zvýšenia telesnej teploty, stimulácia produkcie prostaglandínu alebo kolagenázy, neutrofilná chemotaxia, indukcia produkcie bielkovín akútnej fázy a zníženie hladiny železa v plazme.

Príliš vysoká alebo neriadena produkcia alebo účinnosť TNF sa taktiež predpokladá ako jeden z faktorov pre vznik alebo recidívu reumatoidnej artritídy, reumatoidnej spondylitídy, osteoartritídy, artritídy pri dne a ďalších artritických stavov a pri veľkom rade ďalších chorôb, ako sú sepsie, septický šok, endotoxický šok, sepsia, vyvolaná gramnegatívnymi organizmami, toxický šokový syndróm, syndróm nedostatočnosti dýchacieho ústrojenstva u dospelých, mozgová malária, chronické pľúcne zápalové ochorenia, silikóza, pľúcna sarkoidóza, choroby spojené s resorpciou kostného tkaniva, poškodenie po reperfúzii, ochorenia vyvolané reakciou hostiteľa na štep, odmietnutie cudzorodého štepu, horúčka a bolesti svalov pri infekcii, sekundárna kachexia pri infekciách alebo zhubných nádoroch, sekundárna kachexia pri získanej deficiencii imunitného systému AIDS a príbuzný komplex ARC, tvorba keloidu, tvorba zjazveného tkaniva, Crohnova choroba, ulceratívna kolitída a pyresis.

Monokíny, ako napríklad TNF, taktiež dôkazne aktivujú replikáciu vírusu HIV pri monocytoch a/alebo makrofágoch podľa publikácie Poli a ďalší, Proc. Natl., Acad. Sci., 87, 782 až 784, 1990 a znížením produkcie monokínov alebo ich účinnosti je možné obmedziť postup vírusu HIV. Vplyv TNF sa predpokladá aj pri iných vírusových infekciách, napríklad v prípade cytomegalovírusu, chrípkového vírusu a vírusu oparu.

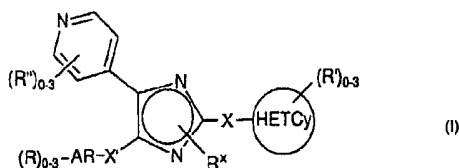
Interleukín-6 IL-6 je cytokín, ktorý ovplyvňuje imunitný systém a krvotvorbu. Táto látka je produkovaná radom typov cicavčích buniek ako odpoveď na rôzne látky, napríklad IL-1 a je v korelácii s chorobnými stavmi, napríklad s angiofolikulárnou lymfoidnou hyperplaziou.

Interleukín-8, IL-8, je chemotaktický faktor, ktorý bol prvýkrát identifikovaný a charakterizovaný v roku 1987. Táto látka je označovaná rôznymi názvami, napríklad ako neutrotrófná atrakčná/aktivačná bielkovina-1, NAP-1, neutrofilný chemotaktický faktor, odvodený od monocytov, MDNCF, neutrofilný aktivačný faktor NAF a chemotaktický faktor T-buniek. Rovnako ako IL-1 je IL-8 produkovaný radom bunkových typov, napríklad mononukleárnymi bunkami, fibroblastmi, endotelialnými bunkami a ketainocytmi. Produkcia tohto faktora je indukovaná pôsobením IL-1, TNF a lipopolysacharidov LPS. IL-8 astimuluje in vitro rad bunkových funkcií. Je to chemoatrakčná látka pre neutrofile, T-lymfocyty a bazofily. Vyvoláva uvoľnenie histamínu a bazofilov. Spôsobuje aj uvoľňovanie lyzozomálneho enzýmu a bolo dokázané, že zvyšuje aj povrchovú expresiu Mac-1 (CD11b/CD18) na neutrofiloch bez novej syntézy bielkovín.

Bolo by však stále potrebné mať k dispozícii zlúčeniny, ktoré sú účinné na liečenie zhubných nádorov, pri vzniku ktorých sa zúčastňuje RAF a tiež zlúčeniny, ktoré spôsobujú inhibíciu, potlačujú alebo antagonizujú produkciu alebo účinnosť cytokínov, napríklad IL-1, IL-6, IL-8 a TNF.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoria imidazolové deriváty všeobecného vzorca (I)



a ich farmaceuticky prijateľné soli, v ktorých nesubstituovaný alebo substituovaný AR znamená aromatickú skupinu, obsahujúcu 6 až 10 atómov, X a X' nezávisle znamenajú skupinu $-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n-$, kde m a n znamenajú celé čísla 0 až 4, pričom súčet týchto hodnôt je v rozmedzí 0 až 6,

Y znamená priamu chemickú väzbu, atóm kyslíka, S(O)_y, kde y znamená 0, 1 alebo 2, skupinu NRq' v ďalej uvedenom význame, C(O), OC(O), C(O)O, SO₂NRq', kde x znamená 1 alebo 2 a Rq' má ďalej uvedený význam, NRq'SO_x, C(O)NRq' alebo NRq'C(O),



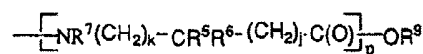
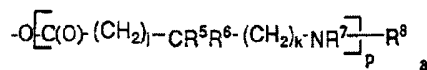
znamená nearomatický heterocyklický zvyšok so 4 až 10 členmi, obsahujúci aspoň 1 atóm dusíka a prípadne obsahujúci 1 až 2 ďalšie atómy dusíka a až 1 atóm kyslíka alebo síry,

R* znamená atóm vodíka, alkyl(Rq)₃, O-alkyl(Rq)₃ alebo C(O)-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R a R'' nezávisle znamenajú atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkyl(Rq)₃, O-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, CN, CONH₂, CONH-alkyl(Rq)₃, CON(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, NH₂, NH-alkyl(Rq)₃, N(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, CO₂H, CO₂-alkyl(Rq)₃, C(O)-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, aryl(Rq)₃, heteroaryl(Rq)₃, CF₃, SH, NO₂, SO₂-alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde y má uvedený význam, SO₂NH₂, SO₂NH-alkyl(Rq)₃, SO₂N(alkyl(Rq)₃)₂, NHSO₂-alkyl(Rq)₃, vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylových častiach, NHSO₂-aryl(Rq)₃, NHSO₂-heteroaryl(Rq)₃, N(Rq)C(O)-alkyl(Rq)₃, NRq'C(O)NH-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkenyl(Rq)_{2,3} s 2 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti a alkynyl(Rq)_{1,3} s 2 až 4 atómami uhlíka v alkynylovej časti,

R' nezávisle znamená hydroxyskupinu, alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, O-alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, O-cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, heterocyklyl(Rq)₃, CN, NH(Rq''), NH-alkyl(Rq)₃, N(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylových častiach, NH-cykloalkyl(Rq)₃, N(cykloalkyl(Rq)₃)₂ vždy s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylových častiach, CF₃, SH, NO₂, alkenyl(Rq)_{2,3} s 2 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti, aryl(Rq)₃, heteroaryl(Rq)₃, alkynyl(Rq)_{1,3} s 2 až 4 atómami uhlíka v alkynylovej časti, -OC(O)-cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, SO₂NH₂, SO₂NH-alkyl(Rq)₃, SO₂N(alkyl(Rq)₃)₂, NHSO₂-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NHSO₂-aryl(Rq)₃, NHSO₂-heteroaryl(Rq)₃, -OC(O)-heterocyklyl(Rq)₃, N(Rq)C(O)-alkyl(Rq)₃, NRq'C(O)NH(alkyl(Rq)₃)₂, -OC(O)-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, -OC(O)aryl(Rq)₃, -OC(O)-heteroaryl(Rq)₃, -C(=NRq')NH₂, -C(=NRq')NH-alkyl(Rq)₃, -C(=NRq')N(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CONH₂, CONH-

-alkyl(Rq)₃, CON-(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CONH-cykloalkyl(Rq)₃, CON(cykloalkyl(Rq)₃)₂ vždy s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, CO₂H, CO₂-alkyl(Rq)₃, C(O)-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CO₂-cykloalkyl(Rq)₃, C(O)-cykloalkyl(Rq)₃ vždy s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, -[C(O)(CH₂)_j-CR⁵R⁶-(CH₂)_k-NR⁷]_p-R⁸, -C(O)-cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, -C(O)heterocyklyl(Rq)₃, -CON-[alkyl(Rq)₃][cykloalkyl(Rq)₃] s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, -C(O)aryl(Rq)₃, -C(O)heteroaryl(Rq)₃,



j a k nezávisle znamenajú celé čísla 0 až 3,

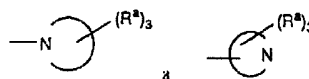
R⁵ a R⁶ nezávisle znamenajú atóm vodíka, aryl, alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo znamená skupina CR⁵R⁶ cykloalkyl alebo heterocyklickú skupinu s 3, 4, 5 alebo 6 atómami uhlíka, aryl alebo heteroaryl,

p znamená celé číslo 1, 2 alebo 3 za predpokladu, že v prípade, že p = 1, znamená CR⁵R⁶ cykloalkyl alebo heterocyklickú skupinu s 3, 4, 5 alebo 6 členmi, aryl alebo heteroaryl a najmenej jeden zo symbolov j a k znamená celé číslo 1, 2 alebo 3,

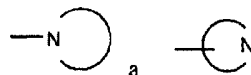
R⁷ a R⁸ nezávisle znamenajú atóm vodíka, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka alebo aryl,

R⁹ znamená atóm vodíka, negatívny náboj, vyvážený pozitívne nabitou skupinou alebo ochrannú skupinu,

Rq znamená Rq', CN, CO₂H, CO₂-alkyl, C(O)-alkyl vždy s 1 až 4 atómami uhlíka, NH(Rq''), aryl(R''), heteroaryl(R''), NH-alkyl, N(alkyl)₂ vždy s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, CONH₂, SH, S(O)_y-alkyl(R''), C(O)NH-alkyl(R''), C(O)N(alkyl(R''))₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NHC(NH)NH₂, -heteroalkyl(R''), -NHC(O)NH₂,



kde



nezávisle znamenajú mono- alebo bicyklický kruhový systém, nearomatický alebo čiastočne aromatický a obsahujúci 5 až 10 atómov v kruhu, z ktorých 1 až 4 znamenajú atóm dusíka a až jeden z týchto atómov je atóm kyslíka alebo skupina S(O)_y, kde y znamená 0, 1 alebo 2 a prípadne obsahuje kruh 1 až 2 karbonylové skupiny,

R^a nezávisle znamená atóm vodíka, alkyl, O-alkyl vždy s 1 až 6 atómami uhlíka, aralkyl, substituovaný aralkyl, heteroaralkyl, substituovaný heteroaralkyl, aralkoxyskupinu, substituovanú aralkoxyskupinu, atóm halogénu, hydroxyskupinu, CN, CONH₂, CONH-alkyl, CON(alkyl)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CO₂H, CO₂-alkyl, C(O)-alkyl vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, fenyl, CF₃, SH, NO₂, SO₂-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, v ktorom y má uvedený význam, SO₂NH₂, SO₂NH-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, NHSO₂-(substituovaný aryl), NHSO₂-(substituovaný heteroaryl), NHSO₂-alkyl s 1 až

6 atómami uhlíka, NHSO_2 -aryl, NHSO_2 -heteroaryl, NH_2 , NH -alkyl, $\text{N}(\text{alkyl})_2$, $\text{NHC}(\text{O})$ -alkyl, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ -alkyl vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylových častiach, alkenyl alebo alkynyl vždy s 2 až 4 atómami uhlíka, Rq' znamená atóm vodíka, OH, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, -O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, aryl alebo $\text{C}(\text{O})$ -alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka a Rq'' znamená atóm vodíka, OH alebo O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka.

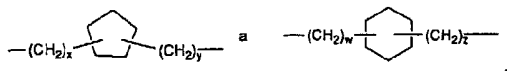
Podstatu vynálezu tvorí aj farmaceutický prostriedok, ktorý obsahuje imidazolové deriváty všeobecného vzorca (I) v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom.

Tento farmaceutický prostriedok je určený u cicavcov na liečenie zhubných nádorov, v tomto prípade musí farmaceutický prostriedok obsahovať množstvo derivátov vzorca (I), účinné pri liečení zhubných nádorov.

Uvedený prostriedok je však možné použiť aj u cicavcov na liečenie chorôb, sprostredkovaných pôsobením cytokínov, v tomto prípade sa použije účinné množstvo derivátov všeobecného vzorca (I), účinné pri potlačení cytokínov alebo pri znížení ich koncentrácie.

Pod pojmom alkyl sa rozumie jednoväzbový uhlíkovitý nasýtený zvyšok, obsahujúci 1 až 15 atómov uhlíka, ak nie je uvedený inak. Zvyšky môžu byť priame, rozvetvené alebo cyklické. Výhodnými alkylovými skupinami s priamym alebo rozvetveným reťazcom sú metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl a terc-butyl. Výhodnými cykloalkylovými skupinami sú cyklopentyl a cyklohexyl.

Pojem alkyl zahŕňa aj alkylové skupiny s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ktoré obsahujú alebo sú prerušené cykloalkylénovou časťou. Ako príklady je možné uviesť skupiny



kde x a y znamenajú celé čísla 0 až 10 a w a z znamenajú celé čísla 0 až 9.

Alkylénové a jednoväzbové alkylové časti týchto skupín môžu byť viazané a akejkolvek polohe cykloalkylénovej časti.

V prípade substituovanej alkylovej skupiny ide o skupinu s priamym, rozvetveným alebo cyklickým reťazcom ako je uvedené, substituovanú 1 až 3 skupinami tak, ako je definované.

Heteroalkyl znamená alkyl, ktorý obsahuje 2 až 15 atómov uhlíka a je prerušený 1 až 4 heteroatómami zo skupiny kyslík, síra a dusík.

Alkenyl znamená uhlíkovitý zvyšok s priamym, rozvetveným alebo cyklickým reťazcom, obsahujúci 2 až 15 atómov uhlíka a najmenej jednu medziuhlíkovú dvojitz väzbu. Výhodne je prítomná jedna medziuhlíková dvojitz väzba, môžu byť však prítomné až štyri nearomatické medziuhlíkové dvojitz väzby.

Výhodné alkenylové skupiny zahŕňajú etenyl, propenyl, butenyl a cyklohexenyl. Ako bolo opísané v prípade alkylovej skupiny, môže alkenylová skupina s priamym, rozvetveným alebo cyklickým reťazcom obsahovať dvojitz väzby a môže byť ďalej substituovaná.

Alkinylová skupina znamená uhlíkovitý zvyšok s priamym, rozvetveným alebo cyklickým reťazcom s 2 až 15 atómami uhlíka, obsahujúci najmenej jednu medziuhlíkovú trojitz väzbu. Môžu však byť prítomné až štyri takéto väzby. Výhodnými skupinami tohto typu sú etinyl, propinyl a butinyl. Rovnako ako vyššie môžu byť tieto skupiny prípadne substituované.

Aryl znamená aromatický kruh, napríklad fenyl, substituovaný fenyl a podobne a tiež kondenzované kruhy, napríklad naftyl a podobne. To znamená, že aryl obsahuje najmenej jeden kruh s obsahom najmenej šiestich atómov uhlíka, môžu byť prítomné dva takéto kruhy, obsahujúce až 10 atómov uhlíka s alternujúcim dvojitz väzbami medzi týmito atómami. Výhodnými arylovými skupinami môžu byť fenyl a naftyl. Tieto skupiny môžu byť tiež substituované, ako bude ďalej uvedené. Výhodné sú najmä fenylové a naftylové skupiny, substituované jednou alebo dvoma ďalšími skupinami.

Heteroaryl znamená monocyklickú aromatickú uhlíkovodíkovú skupinu, obsahujúcu 5 alebo 6 atómov v kruhu alebo bicyklickú aromatickú skupinu, obsahujúcu 8 až 10 atómov a najmenej jeden heteroatóm zo skupiny O, S alebo N, pričom miestom väzby je atóm uhlíka alebo dusíka a prípadne je ďalší atóm uhlíka nahradený heteroatómami zo skupiny O alebo S a 1 až 3 ďalšie atómy uhlíka sú prípadne nahradené atómami dusíka. Heteroarylová skupina je prípadne substituovaná až troma ďalšími substituentmi.

Heteroarylová skupina zahŕňa aromatické a čiastočne aromatické skupiny, obsahujúce jeden alebo väčší počet heteroatómov. Ako príklady týchto skupín je možné uviesť tiofenovú, purínovú, imidazopyridínovú, pyridínovú, oxazolovú, tiazolovú, oxazínovú, pyrazolovú, tetrazolovú, imidazolovú, pyrimidínovú, pyrazínovú a triazínovú skupinu. Ako príklad čiastočne aromatických skupín je možné uviesť tetrahydroimidazo[4,5-c]pyridínovú, ftalidylovú a sacharinylovú skupinu v ďalej uvedenom význame.

Každý zo symbolov R^a nezávisle znamená atóm vodíka, alkyl, O-alkyl vždy s 1 až 6 atómami uhlíka, aralkyl, substituovaný aralkyl, heteroaralkyl, substituovaný heteroaralkyl, aralkoxyskupinu, substituovanú aralkoxyskupinu, atóm halogénu, hydroxyskupinu, CN, CONH_2 , CONH -alkyl, $\text{CON}(\text{alkyl})_2$ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CO_2H , CO_2 -alkyl, $\text{C}(\text{O})$ -alkyl vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, fenyl, CF_3 , SH, NO_2 , SO_2 -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, v ktorom y má uvedený význam, SO_2NH_2 , SO_2NH -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, NHSO_2 (substituovaný aryl), NHSO_2 (substituovaný aryl), NHSO_2 (substituovaný heteroaryl), NHSO_2 -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, NHSO_2 -aryl, NHSO_2 -heteroaryl, NH_2 , NH -alkyl, $\text{N}(\text{alkyl})_2$, $\text{NHC}(\text{O})$ -alkyl, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ -alkyl vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkenyl alebo alkynyl vždy s 2 až 4 atómami uhlíka. V substituovaných aralkylových, heteroaralkylových skupinách a aralkoxyskupinách môžu byť arylové, heteroarylové alebo alkylové časti substituované.

Substituované alkylové, arylové a heteroarylové skupiny a substituované časti aralkylových skupín, aralkoxyskupín, heteroaralkylových skupín, heteroaralkoxyskupín a podobných skupín, sú substituované 1 až 3 skupinami, zvolenými zo skupiny atóm halogénu, hydroxyskupina, kyano skupina, acyl, acylaminoskupina, aralkoxyskupina, alkyl-sulfonyl, arylsulfonyl, alkylsulfonylaminoskupina, arylsulfonylaminoskupina, alkylaminokarbonyl, alkyl, alkoxyskupina, aryl, aryloxyskupina, aralkoxyskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina a sulfonylaminoskupina.

Heterocykloalkyl a heterocyklická skupina znamenajú cykloalkylovú skupinu nearomatickej povahy, v ktorej jeden z atómov uhlíka v kruhu je nahradený heteroatómom zo skupiny O, S(O), alebo N, pričom týmito heteroatómami môžu byť nahradené až tri ďalšie atómy uhlíka. V prípade, že skupina obsahuje tri heteroatómy, nie sú tieto heteroatómy všetky tri navzájom viazané.

Ako príklad týchto skupín je možné uviesť piperidín, morfolín, pyrrolidín, tetrahydrofurán, imidazolín, piperazín, pyrrolidín-2-ón, piperidín-2-ón a podobne.

Acyl znamená v priebehu prihlášky niektorú zo skupín -C(O)-alkyl s 1 až 6 atómami v alkylovej časti alebo -C(O)-aryl.

Acylaminoskupina znamená -NHC(O)-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo -NHC(O)aryl.

Aralkoxyskupina je -O-alkylarylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti.

Alkylsulfonylová skupina je -SO₂-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka.

Alkylsulfonylaminoskupina znamená -NHSO₂-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka.

Arylsulfonylaminoskupina je -NHSO₂aryl.

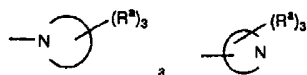
Alkylaminokarbonyl znamená -C(O)-NH-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti.

Aryloxyskupina znamená -O-aryl.

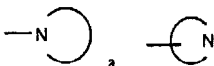
Sulfonylaminoskupina znamená skupinu -NHSO₃H.

Atóm halogénu sa nezávisle volí zo skupiny atómu chlóru, fluóru, brómu alebo jódu.

Prípadnými substituentmi, viazanými na skupinu, vyjadrenú symbolom HETCy môžu byť skupiny



kde



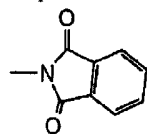
nezávisle znamenajú mono- alebo bicycké kruhové systémy, nearomatické alebo čiastočne aromatické, obsahujúce 5 až 10 atómov v kruhu, v ktorých 1 až 4 sú atómy dusíka a až jeden z nich je atóm kyslíka alebo skupina S(O)_y, kde y znamená celé číslo 0, 1 alebo 2 a v prípade, že skupina je čiastočne aromatická, môže jej nearomatická časť obsahovať jednu až dve karbonylové skupiny.

To znamená, že uvedené kruhové systémy môžu byť heteroarylové alebo heterocyklické, ako už bolo uvedené.

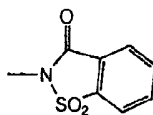
Skupina je viazaná na skupinu HETCy cez atóm dusíka kruhového systému a to priamo alebo cez väzbovú skupinu, tvoriacu časť skupiny R'. Ako príklady týchto skupín je možné uviesť ftalidyl a sacharinyl, ako bude ďalej

podrobnejšie uvedené. Skupina je taktiež viazaná na skupinu HETCy, ale cez atóm uhlíkového kruhového systému.

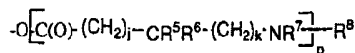
Ftalidyl znamená skupinu



Sacharinyl znamená skupinu



Skupina



znamená -O-C(O)-(CH₂)_j-CR⁵R⁶-(CH₂)_k-NR⁷-R⁸,

-O-C(O)-(CH₂)_j-CR⁵R⁶-(CH₂)_k-NR⁷C(O)(CH₂)_jCR⁵R⁶(CH₂)_kNR⁷R⁸

alebo

-OC(O)(CH₂)_jCR⁵R⁶(CH₂)_kNR⁷C(O)(CH₂)_jCR⁵R⁶(CH₂)_kNR⁷R⁸

V skupine -[C(O)(CH₂)_j-CR⁵R⁶-(CH₂)_k-NR⁷]_p-R⁸,

sa môžu nachádzať 1 až 3 skupiny všeobecného vzorca

-[C(O)(CH₂)_j-CR⁵R⁶-(CH₂)_k-NR⁷]_p-R⁸.

To znamená, že skupina všeobecného vzorca

-[C(O)(CH₂)_j-CR⁵R⁶-(CH₂)_k-NR⁷]_p-R⁸,

kde p znamená celé číslo 1, 2 alebo 3, môže znamenať niektorú z nasledujúcich skupín:

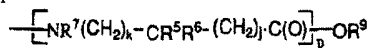
-C(O)(CH₂)_j-CR⁵R⁶-(CH₂)_k-NR⁷-R⁸;

-C(O)(CH₂)_j-CR⁵R⁶-(CH₂)_k-NR⁷-C(O)(CH₂)_j-CR⁵R⁶-(CH₂)_k-NR⁷R⁸;

a

-C(O)(CH₂)_jCR⁵R⁶(CH₂)_kNR⁷C(O)(CH₂)_jCR⁵R⁶-(CH₂)_kNR⁷C(O)(CH₂)_jCR⁵R⁶(CH₂)_kNR⁷R⁸.

Skupina



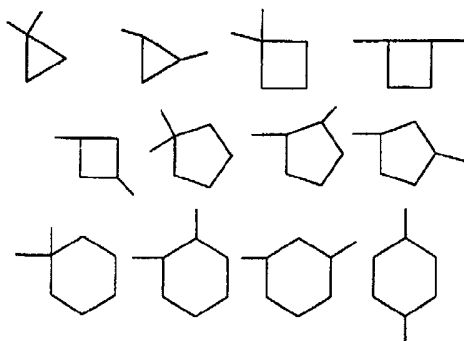
znamená -NR⁷-(CH₂)_k-CR⁵R⁶-(CH₂)_j-C(O)-OR⁹,

-NR⁷-(CH₂)_k-CR⁵R⁶-(CH₂)_j-C(O)NR⁷(CH₂)_kCR⁵R⁶(CH₂)_jCO₂R⁹

alebo

-NR⁷(CH₂)_kCR⁵R⁶(CH₂)_jC(O)NR⁷(CH₂)_kCR⁵R⁶(CH₂)_jC(O)NR⁷(CH₂)_kCR⁵R⁶(CH₂)_jCO₂R⁹

V prípade, že sa vyskytuje jeden určitý symbol viackrát, majú všetky jeho ďalšie výskyty význam, nezávislý od prvého výskytu. To znamená, že napríklad v prípade, že vzorec obsahuje viac ako jeden symbol j, sú tieto symboly rovnaké alebo rôzne. R⁵ a R⁶ znamenajú H, alkyl(R_q)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka alebo aryl, alebo znamená CR⁵R⁶ 3 až 6-členný cykloalkyl alebo heterocyklyl, aryl alebo heteroaryl. Ako príklady skupín CR⁵R⁶ je možné uviesť



V uvedených vzorcoch môžu byť taktiež obsiahnuté heteroatómy. V prípade, že skupina CR⁵R⁶ znamená aryl alebo heteroaryl, môže byť viazaná cez ten istý atóm uhlíka.

Pod pojmom „ochorenia sprostredkované TNF“ sa rozumie chorobné stavy, v ktorých TNF má určitú úlohu a to v závislosti od produkcie alebo zvýšenej účinnosti samotného TNF alebo tak, že dochádza k uvoľneniu iného cytokínu, napríklad IL-1 alebo IL-6. Napríklad chorobné stavy, v ktorých je jednou z hlavných príčin IL-1, pričom produkcia alebo účinnosť tejto látky sa zvyšuje alebo sa

látka vylučuje pôsobením TNF, je považovaná za chorobný stav, sprostredkovaný TNF.

Pod pojmom „cytokín“ sa rozumie akýkoľvek vylučovaný polypeptid, ktorý ovplyvní funkciu buniek, pričom ide o molekuly, ktoré menia a upravujú interakcie medzi bunkami pri odpovedi imunitného systému, napríklad zápalovej odpovedi alebo odpovedi krvotvornej sústavy. Z cytokínov je napríklad možné uviesť monokíny a lymfokíny nezávisle od toho, v akých bunkách sú tieto látky produkované. Príkladom cytokínov môžu byť interleukín-1, IL-1, interleukín 6, IL-6, interleukín-8, IL-8, faktor nekrózy nádorov-alfa, TNF- α a faktor nekrózy nádorov-beta, TNF- β .

Množstvo, ktoré môže potlačiť tvorbu alebo účinnosť cytokínov sa rozumie také množstvo derivátov vzorca (I), ktoré in vivo spôsobí zníženie koncentrácie cytokínu alebo pokles jeho účinnosti na normálnu alebo podnormálnu úroveň pri podaní chorému preventívne alebo na účely liečenia chorobného stavu, ku ktorému došlo alebo k jeho recidíve došlo vplyvom príliš vysokej alebo neriadenej produkcie, alebo účinnosti cytokínu.

Deriváty podľa vynálezu môžu obsahovať jeden alebo väčší počet asymetrických atómov uhlíka a môžu existovať v racemickej a opticky aktívnej forme. Všetky tieto formy patria do oblasti vynálezu.

Jednou podskupinou derivátov podľa vynálezu sú zlúčeniny vzorca (I), v ktorom sú obsiahnuté jeden alebo dva symboly R^a, z ktorých každý nezávisle znamená niektorú zo skupín NH₂, NH-alkyl(Rq)₃, N(alkyl)₂, N(Rq')C(O)-alkyl(Rq)₃ alebo NRq'C(O)NH-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylových častiach.

Ďalšiu podskupinu zlúčenín podľa vynálezu tvoria deriváty všeobecného vzorca (I), v ktorom AR znamená fenylový kruh, prípadne substituovaný jednou alebo dvoma skupinami R.

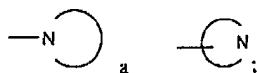
Ďalšou zaujímavou podskupinou zlúčenín podľa vynálezu sú deriváty vzorca (I), v ktorých AR znamená fenyl a v ktorých sú obsiahnuté jedna alebo dve skupiny R, ktoré sa volia z hydroxylovej skupiny, atómu halogénu alebo zo skupín alkyl(Rq)₃, O-alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NH₂, CF₃ a NO₂.

Ďalšou podskupinou zlúčenín podľa vynálezu sú deriváty vzorca (I), v ktorých každý zo symbolov R znamená atóm halogénu, hydroxyskupinu alebo CF₃.

Ďalšiu podskupinu zlúčenín podľa vynálezu tvoria tie deriváty všeobecného vzorca (I), v ktorých skupina HETC_y znamená 5 až 6-členný nearomatický heterocyklický kruh, obsahujúci 1 až 2 atómy dusíka.

Ďalšou skupinou zlúčenín podľa vynálezu sú tie deriváty všeobecného vzorca (I), v ktorých každý zo symbolov R' sa volí zo skupiny alkyl(Rq)₃, O-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CN a NO₂.

Z ďalších podskupín zlúčenín podľa vynálezu je možné uviesť tie deriváty všeobecného vzorca (I), v ktorých Rq znamená Rq', CN, NH(Rq'),



Rq' znamená vodík, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, hydroxyskupinu alebo aryl,

Rq'' znamená H alebo OH,



znamená bicyklickú, čiastočne aromatickú skupinu, a to ftalidyl alebo sacharinyl a



znamená piperidín.

Ďalšou podskupinou zlúčenín podľa vynálezu sú deriváty všeobecného vzorca (I), v ktorom každý zo symbolov R' môže znamenať niektorú zo skupín -OC(O)-cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, -OC(O)-heterocyklyl(Rq)₃, N(Rq')C(O)-alkyl(Rq)₃, -N(Rq')C(O)NH-alkyl(Rq)₃, -OC(O)-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, -OC(O)aryl(Rq)₃, -OC(O)heteroaryl(Rq)₃, -O[C(O)(CH₂)_k]-CR⁵R⁶-(CH₂)_k-NR⁷_pR⁸ a -[NR⁷-(CH₂)_kCR⁵R⁶-(CH₂)_j-C(O)]_p-OR⁹.

Ďalšiu podskupinu zlúčenín podľa vynálezu tvoria tie deriváty všeobecného vzorca (I), v ktorých Rq znamená H, alkyl alebo O-alkyl vždy s 1 až 4 atómami uhlíka,

Rq'' znamená atóm vodíka alebo O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka,

p znamená 1 alebo 2, a v prípade, že p = 1, potom j = 1 a k = 0, 1 alebo 2 a v prípade, že p = 2, potom j = 0 alebo 1 a k = 0, 1 alebo 2,

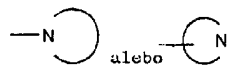
R⁵ a R⁶ znamenajú vodík alebo alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo jeden zo symbolov R⁵ a R⁶ znamená aryl a druhý znamená atóm vodíka alebo alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R⁷ a R⁸ znamenajú atóm vodíka alebo alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a

R⁹ znamená atóm vodíka.

Ďalšiu podskupinu zlúčenín podľa vynálezu tvoria tie deriváty všeobecného vzorca (I), v ktorých sa každý zo symbolov R' volí zo skupiny CONH₂, CONH-alkyl(Rq)₃, CON(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylových častiach, CONH-cykloalkyl(Rq)₃, CON(cykloalkyl(Rq)₃)₂ vždy s 3 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, CO₂H, CO₂-alkyl(Rq)₃, C(O)-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CO₂-cykloalkyl(Rq)₃, C(O)-cykloalkyl(Rq)₃ vždy so 4 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, -[C(O)(CH₂)_k]-CR⁵R⁶-(CH₂)_k-NR⁷_pR⁸, -C(O)-cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, -C(O)-heterocyklyl(Rq)₃, CON[alkyl(Rq)₃][cykloalkyl(Rq)₃] s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej a s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, C(O)aryl(Rq)₃ a C(O)-heteroaryl(Rq)₃ a p znamená celé číslo 1, 2 alebo 3, všetky ostatné symboly majú uvedený význam.

Ďalšiu skupinu derivátov podľa vynálezu tvoria zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom jednotlivé symboly R' nezávisle znamenajú CONH₂, CONH-alkyl(Rq)₃, CON(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CO₂H, CO₂-alkyl(Rq)₃, C(O)-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, -[C(O)(CH₂)_k]-CR⁵R⁶-(CH₂)_k-NR⁷_pR⁸, C(O)aryl(Rq)₃ a C(O)heteroaryl(Rq)₃, Rq znamená Rq', CN alebo skupinu



Rq' znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu OH alebo aryl,



znamená bicyklickú, čiastočne aromatickú skupinu a to ftalidyl alebo sacharinyl a



znamená piperidín.

Ďalšou podskupinou zlúčenín podľa vynálezu sú deriváty všeobecného vzorca (I), v ktorých
 R' sa volí zo skupiny CONH_2 , CO_2H , $\text{CO}_2\text{-alkyl(Rq)}_3$, C(O)-alkyl(Rq)_3 a $-\text{[C(O)(CH}_2\text{)]-CR}^5\text{R}^6\text{-(CH}_2\text{)]}_k\text{-NR}^7\text{R}^8$,
 vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,
 Rq znamená vodík, alkyl alebo O-alkyl vždy s 1 až 4 atómami uhlíka,
 p znamená 1,
 j znamená 0 alebo 1,
 k znamená 0, 1 alebo 2,

R^7 a R^8 výhodne nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo alkyl(Rq), s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti.

Ďalšiu podskupinu zlúčenín podľa vynálezu tvoria tie deriváty všeobecného vzorca (I), v ktorom R^x znamená atóm vodíka alebo alkyl(Rq), s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti.

Ďalšou podskupinou zlúčenín podľa vynálezu sú tie deriváty všeobecného vzorca (I), v ktorom X' znamená priamu chemickú väzbu.

Ďalšiu podskupinu zaujímavých zlúčenín podľa vynálezu tvoria tie deriváty všeobecného vzorca (I), v ktorom X znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_m\text{-Y-(CH}_2)_n-$, kde Y znamená priamu chemickú väzbu, atóm kyslíka alebo síry, alebo skupinu C(O) , m znamená 0 alebo 1 a n znamená 0 alebo 1.

Špecifickú skupinu zlúčenín podľa vynálezu tvoria také deriváty všeobecného vzorca (I), v ktorých symbol X znamená priamu chemickú väzbu.

V príbuznom uskutočnení sa vynález týka podskupiny derivátov všeobecného vzorca (I), v ktorých

AR znamená fenyl alebo naftyl,

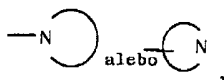
X a X' znamenajú $-(\text{CH}_2)_m\text{-Y-(CH}_2)_n-$, kde m a n znamenajú 0 a Y znamená priamu chemickú väzbu,

HETCy znamená pyrolidinylovú alebo piperidinylovú skupinu,

sú prítomné jedna alebo dve skupiny R , ktoré sa volia zo skupiny atóm halogénu, hydroxyskupina, alkyl(Rq), O-alkyl(Rq), vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CN , NH_2 , CO_2H , CF_3 , NO_2 a SO_2NH_2 ,

sú prítomné jedna alebo dve skupiny R' , ktoré sa volia zo skupín alkyl(Rq), O-alkyl(Rq), vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CN a NO_2 ,

Rq znamená niektorú zo skupín Rq' , CN , CO_2H , $\text{NH(Rq}'')$,



Rq' znamená H , alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, hydroxyskupinu alebo fenyl,

Rq'' znamená H alebo OH ,



znamená ftalidyl alebo sacharinyľ a



znamená piperidinyľ.

Ďalšiu špecifickú podskupinu zlúčenín podľa vynálezu tvoria deriváty všeobecného vzorca (I), v ktorých AR znamená aromatickú skupinu, obsahujúcu 6 až 10 atómov,

X a X' nezávisle znamenajú skupinu $-(\text{CH}_2)_m\text{-Y-(CH}_2)_n-$, kde m a n znamenajú celé čísla 0 až 4, pričom súčet týchto hodnôt je v rozmedzí 0 až 6,

Y znamená priamu chemickú väzbu, O , S(O)_2 , kde y znamená 0, 1 alebo 2, skupinu NRq' v ďalej uvedenom význame, C(O) , OC(O) , C(O)O , $\text{SO}_2\text{NRq}'$, kde x znamená 1 alebo 2 a Rq' má ďalej uvedený význam, $\text{NRq}'\text{SO}_2$, $\text{C(O)NRq}'$ alebo $\text{NRq}'\text{C(O)}$,

HETCy

znamená nearomatický heterocyklický zvyšok so 4 až 10 členmi, obsahujúci aspoň 1 atóm dusíka a prípadne obsahujúci 1 až 2 ďalšie atómy dusíka a až 1 atóm kyslíka alebo síry,

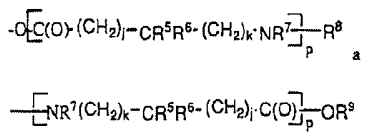
R^x znamená atóm vodíka, alkyl(Rq), O-alkyl(Rq) alebo C(O)-alkyl(Rq) , vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R nezávisle znamená atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkyl(Rq), s 1 až 6 atómami uhlíka, O-alkyl(Rq), s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkyl(Rq), s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, CN , CONH_2 , CONH-alkyl(Rq) , CON(alkyl(Rq))_2 vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NH_2 , NH-alkyl(Rq) , N(alkyl(Rq))_2 vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CO_2H , $\text{CO}_2\text{-alkyl(Rq)}$, C(O)-alkyl(Rq) , vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, aryl(Rq), heteroaryl(Rq), CF_3 , SH , NO_2 , $\text{NHSO}_2\text{-alkyl(Rq)}$, s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, $\text{NHSO}_2\text{-aryl(Rq)}$, $\text{NHSO}_2\text{-heteroaryl(Rq)}$, $\text{N(Rq)'C(O)-alkyl(Rq)}$, $\text{NRq}'\text{C(O)NH-alkyl(Rq)}$, vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkenyl(Rq), s 2 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti a alkinyľ(Rq), s 2 až 4 atómami uhlíka v alkinylovej časti,

R'' nezávisle znamená atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkyl(Rq), s 1 až 6 atómami uhlíka, O-alkyl(Rq), s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkyl(Rq), s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, CN , CONH_2 , CONH-alkyl(Rq) , CON(alkyl(Rq))_2 vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NH_2 , NH-alkyl(Rq) , N(alkyl(Rq))_2 vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CO_2H , $\text{CO}_2\text{-alkyl(Rq)}$, C(O)-alkyl(Rq) , vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, aryl(Rq), heteroaryl(Rq), CF_3 , SH , NO_2 , $\text{SO}_2\text{-alkyl(Rq)}$, kde y má uvedený význam a alkylová skupina obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka, SO_2NH_2 , $\text{SO}_2\text{NH-alkyl(Rq)}$, $\text{SO}_2\text{N(alkyl(Rq))}_2$, $\text{NHSO}_2\text{-alkyl(Rq)}$, vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, $\text{NHSO}_2\text{-aryl(Rq)}$, $\text{NHSO}_2\text{-heteroaryl(Rq)}$, $\text{N(Rq)'C(O)-alkyl(Rq)}$, $\text{N(Rq)'C(O)NH-alkyl(Rq)}$, vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkenyl(Rq), s 2 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti a alkinyľ(Rq), s 2 až 4 atómami uhlíka v alkinylovej časti,

R' nezávisle znamená hydroxyskupinu, alkyl(Rq), s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkyl(Rq), s 3 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, O-alkyl(Rq), s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, O-cykloalkyl(Rq), s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, heterocyklyl(Rq), CN , $\text{NH(Rq}'')$, NH-alkyl(Rq) , N(alkyl(Rq))_2 vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylových častiach, NH-cykloalkyl(Rq) , $\text{N(cykloalkyl(Rq))}_2$ vždy s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylových častiach, CF_3 , SH , NO_2 , alkenyl(Rq), s 2 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti, aryl(Rq), heteroaryl(Rq), alkinyľ(Rq), s 2 až 4 atómami uhlíka v alkinylovej časti, $-\text{OC(O)-cykloalkyl(Rq)}$, s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, SO_2NH_2 , $\text{SO}_2\text{NH-alkyl(Rq)}$, $\text{SO}_2\text{N(alkyl(Rq))}_2$, $\text{NHSO}_2\text{-alkyl(Rq)}$ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, $\text{NHSO}_2\text{-aryl(Rq)}$, $\text{NHSO}_2\text{-heteroaryl(Rq)}$, $-\text{OC(O)-heterocyklyl(Rq)}$, $\text{N(Rq)'C(O)-alkyl(Rq)}$, $\text{NRq}'\text{C(O)NH(alkyl(Rq))}$, $-\text{OC(O)-alkyl(Rq)}$ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-\text{OC(O)aryl(Rq)}$, $-\text{OC(O)-heteroaryl(Rq)}$, $-\text{C(=NRq}')\text{NH}_2$, $-\text{C(=NRq}')\text{NH-alkyl(Rq)}$, $-\text{C(=NRq}')\text{N(alkyl(Rq))}_2$ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CONH_2 , CONH-alkyl(Rq) , CON(alkyl(Rq))_2 vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, $\text{CONH-cykloalkyl(Rq)}$, $\text{CON(cykloalkyl(Rq))}_2$ vždy s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, CO_2H , $\text{CO}_2\text{-alkyl(Rq)}$, C(O)-

-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CO₂-cykloalkyl(Rq)₃, C(O)-cykloalkyl(Rq)₃ vždy s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, -[C(O)(CH₂)_p]-CR⁵R⁶-(CH₂)_k-NR⁷-R⁸, -C(O)-cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, -C(O)heterocyklyl(Rq)₃, -CON[alkyl(Rq)₃][cykloalkyl(Rq)₃] s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, -C(O)aryl(Rq)₃, -C(O)-heteroaryl(Rq)₃,



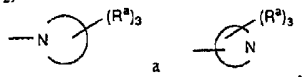
j a k nezávisle znamenajú celé čísla 0 až 3,

R⁵ a R⁶ nezávisle znamenajú atóm vodíka, aryl, alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo znamená skupina CR⁵R⁶ cykloalkyl alebo heterocyklickú skupinu s 3, 4, 5 alebo 6 atómami uhlíka, aryl alebo heteroaryl, p znamená celé číslo 1, 2 alebo 3 za predpokladu, že v prípade, že p = 1, znamená CR⁵R⁶ cykloalkyl alebo heterocyklickú skupinu s 3, 4, 5 alebo 6 členmi, aryl alebo heteroaryl a najmenej jeden zo symbolov j a k znamená celé číslo 1, 2 alebo 3,

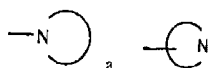
R⁷ a R⁸ nezávisle znamenajú atóm vodíka, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka alebo aryl,

R⁹ znamená atóm vodíka, negatívny náboj, vyvážený pozitívne nabitou skupinou alebo ochrannú skupinu,

Rq znamená Rq', CN, CO₂H, CO₂-alkyl, C(O)-alkyl vždy s 1 až 4 atómami uhlíka, NH(Rq'), aryl(R^a)₃, heteroaryl(R^a)₃, NH-alkyl, N(alkyl)₂ vždy s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, CONH₂, SH, S(O)_y-alkyl(R^a)₃, C(O)NH-alkyl-(R^a)₃, C(O)N(alkyl(R^a)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NHC(NH)NH₂, -heteroalkyl(R^a)₃, -NHC(O)NH₂,



kde



nezávisle znamenajú mono- alebo bicyklický kruhový systém, nearomatický alebo čiastočne aromatický a obsahujúci 5 až 10 atómov v kruhu, z ktorých 1 až 4 znamenajú atóm dusíka a až jeden z týchto atómov je atóm kyslíka alebo skupina S(O)_y, kde y znamená 0, 1 alebo 2 a prípadne obsahuje kruh 1 až 2 karbonylové skupiny,

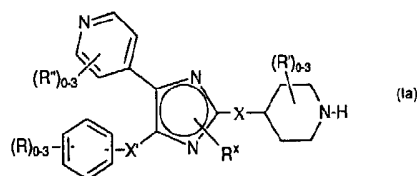
R^a nezávisle znamenajú atóm vodíka, alkyl, O-alkyl vždy s 1 až 6 atómami uhlíka, aralkyl, substituovaný aralkyl, heteroaralkyl, substituovaný heteroaralkyl, aralkoxy skupinu, substituovanú aralkoxy skupinu, atóm halogénu, hydroxyskupinu, CN, CONH₂, CONH-alkyl, CON(alkyl)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CO₂H, CO₂-alkyl, C(O)-alkyl vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, fenyl, CF₃, SH, NO₂, SO_y-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, v ktorom y má uvedený význam, SO₂NH₂, SO₂NH-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, NHSO₂-(substituovaný aryl), NHSO₂-(substituovaný heteroaryl), NHSO₂-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, NHSO₂-aryl, NHSO₂-heteroaryl, NH₂, NH-alkyl, N(alkyl)₂, NHC(O)-alkyl, NHC(O)NH-alkyl vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylových častiach, alkenyl alebo alkynyl vždy s 2 až 4 atómami uhlíka,

Rq' znamená atóm vodíka, OH, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, -O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, aryl alebo C(O)-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka a

Rq'' znamená atóm vodíka, OH alebo O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka.

V tejto podskupine je ďalšou zo zaujímavých zlúčenín skupina derivátov všeobecného vzorca (I), v ktorom X znamená priamu chemickú väzbu.

Ďalej tvoria špecifickú skupinu derivátov všeobecného vzorca (I) zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia)



alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, v ktorých

X a X' nezávisle znamenajú skupinu -(CH₂)_m-Y-(CH₂)_n-, kde m a n znamenajú celé čísla 0 až 4, pričom súčet týchto hodnôt je v rozmedzí 0 až 6,

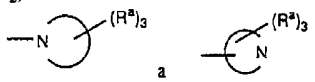
Y znamená priamu chemickú väzbu, atóm kyslíka, S(O)_y, kde y znamená 0, 1 alebo 2, skupinu NRq' v ďalej uvedenom význame, C(O), OC(O), C(O)O, SO_xNRq', kde x znamená 1 alebo 2 a Rq' má ďalej uvedený význam, NRq'SO_x, C(O)NRq' alebo NRq'C(O),

R^a znamená atóm vodíka, C₁₋₆alkyl(Rq)₃ alebo O-C₁₋₆alkyl(Rq)₃,

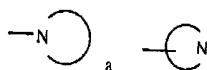
R nezávisle znamená atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka, O-alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, CN, CONH₂, CONH-alkyl(Rq)₃, CON-(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NH₂, NH-alkyl(Rq)₃, N(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, CO₂H, CO₂-alkyl(Rq)₃, C(O)-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, aryl(Rq)₃, heteroaryl(Rq)₃, CF₃, SH, NO₂, SO₂NH-alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NHSO₂-aryl(Rq)₃, NHSO₂-heteroaryl(Rq)₃, N(Rq')C(O)-alkyl(Rq)₃, NRq'C(O)NH-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkenyl(Rq)₂₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti a alkynyl(Rq)₁₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkynylovej časti, R'' nezávisle znamená atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka, O-alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, CN, CONH₂, CONH-alkyl(Rq)₃, CON(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NH₂, NH-alkyl(Rq)₃, N(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CO₂H, CO₂-alkyl(Rq)₃, C(O)-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, aryl(Rq)₃, heteroaryl(Rq)₃, CF₃, SO_y-alkyl(Rq)₃, kde y má uvedený význam a alkylová skupina obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka, SO₂NH₂, SO₂NH-alkyl(Rq)₃, SO₂N(alkyl(Rq)₃)₂, NHSO₂-alkyl(Rq)₃, vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NHSO₂-aryl(Rq)₃, NHSO₂-heteroaryl(Rq)₃, N(Rq')C(O)-alkyl(Rq)₃, N(Rq')C(O)NH-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkenyl(Rq)₂₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti a alkynyl(Rq)₁₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkynylovej časti,

R' nezávisle znamená hydroxyskupinu, alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, O-alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, O-cykloalkyl(Rq)₃ s 3

až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, heterocyklyl(Rq)₃, CN, NH(Rq⁴), NH-alkyl(Rq)₃, N(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylových častiach, NH-cykloalkyl(Rq)₃, N(cykloalkyl(Rq)₃)₂ vždy s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylových častiach, CF₃, alkenyl(Rq)₂₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti, aryl(Rq)₃, heteroaryl(Rq)₃, alkynyl(Rq)₁₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkynylovej časti, -OC(O)-cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, SO₂NH₂, SO₂NH-alkyl(Rq)₃, SO₂N(alkyl(Rq)₃)₂, -OC(O)heterocyklyl(Rq)₃, CONH₂, CONH-alkyl(Rq)₃, CON(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CONH-cykloalkyl(Rq)₃, CON(cykloalkyl(Rq)₃)₂ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, C(O)-aryl(Rq)₃ alebo C(O)-hetero-aryl(Rq)₃, Rq znamená Rq', CN, CO₂H, CO₂-alkyl, C(O)-alkyl vždy s 1 až 4 atómami uhlíka, NH(Rq⁴), aryl(R^a)₃, heteroaryl(R^a)₃, NH-alkyl, N(alkyl)₂ vždy s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, CONH₂, SH, S(O)_y-alkyl(R^a)₃, C(O)NH-alkyl(R^a)₃, C(O)N(alkyl(R^a)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NHC(NH)NH₂, -heteroalkyl(R^a)₃, -NHC(O)NH₂,



kde



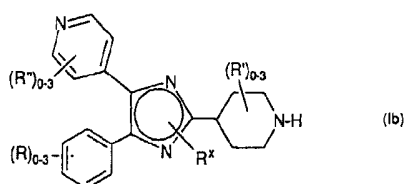
nezávisle znamenajú mono- alebo bicyckický kruhový systém, nearomatický alebo čiastočne aromatický a obsahujúci 5 až 10 atómov v kruhu, z ktorých 1 až 4 znamenajú atóm dusíka a až jeden z týchto atómov je atóm kyslíka alebo skupina S(O)_y, kde y znamená 0, 1 alebo 2 a prípadne obsahuje kruh 1 až 2 karbonylové skupiny,

R^a nezávisle znamenajú atóm vodíka, alkyl, O-alkyl vždy s 1 až 6 atómami uhlíka, aralkyl, substituovaný aralkyl, heteroaralkyl, substituovaný heteroaralkyl, aralkoxykupinu, substituovanú aralkoxykupinu, atóm halogénu, hydroxyskupinu, CN, CONH₂, CONH-alkyl, CON(alkyl)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CO₂H, CO₂-alkyl, C(O)-alkyl vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, fenyl, CF₃, SH, NO₂, SO₂-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, v ktorom y má uvedený význam, SO₂NH₂, SO₂NH-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, NHSO₂-(substituovaný aryl), NHSO₂-(substituovaný heteroaryl), NHSO₂-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, NHSO₂-aryl, NHSO₂-heteroaryl, NH₂, NH-alkyl, N(alkyl)₂, NHC(O)-alkyl, NHC(O)NH-alkyl vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylových častiach, alkenyl alebo alkynyl vždy s 2 až 4 atómami uhlíka,

Rq' znamená atóm vodíka, OH, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, -O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, aryl alebo C(O)-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka a

Rq⁴ znamená atóm vodíka, OH alebo O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka.

Ďalšiu špecifickú skupinu zlúčenín podľa vynálezu tvoria deriváty všeobecného vzorca (Ib)

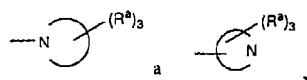


alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, v ktorých R^x znamená atóm vodíka, alkyl(Rq)₃ alebo O-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, R nezávisle znamená atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka, O-alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, CN, CONH₂, CONH-alkyl(Rq)₃, CON(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NH₂, NH-alkyl(Rq)₃, N(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, CO₂H, CO₂-alkyl(Rq)₃, C(O)-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, aryl(Rq)₃, heteroaryl(Rq)₃, CF₃, SH, NO₂, SO₂NH-alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NHSO₂-aryl(Rq)₃, NHSO₂-heteroaryl(Rq)₃, N(Rq')C(O)-alkyl(Rq)₃, NRq'C(O)NH-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkenyl(Rq)₂₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti alebo alkynyl(Rq)₁₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkynylovej časti,

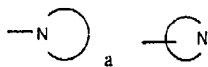
R⁴ nezávisle znamená atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka, O-alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, CN, CONH₂, CONH-alkyl(Rq)₃, CON(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NH₂, NH-alkyl(Rq)₃, N(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CO₂H, CO₂-alkyl(Rq)₃, C(O)-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, aryl(Rq)₃, heteroaryl(Rq)₃, CF₃, SO₂-alkyl(Rq)₃, kde y má uvedený význam a alkylová skupina obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka, SO₂NH₂, SO₂NH-alkyl(Rq)₃, SO₂N(alkyl(Rq)₃)₂, NHSO₂-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NHSO₂-aryl(Rq)₃, NHSO₂-heteroaryl(Rq)₃, N(Rq')C(O)-alkyl(Rq)₃, N(Rq')C(O)NH-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkenyl(Rq)₂₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti a alkynyl(Rq)₁₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkynylovej časti,

R' nezávisle znamená hydroxyskupinu, alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, O-alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, O-cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, heterocyklyl(Rq)₃, CN, NH(Rq⁴), NH-alkyl(Rq)₃, N(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylových častiach, NH-cykloalkyl(Rq)₃, N(cykloalkyl(Rq)₃)₂ vždy s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylových častiach, CF₃, alkenyl(Rq)₂₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti, aryl(Rq)₃, heteroaryl(Rq)₃, alkynyl(Rq)₁₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkynylovej časti, -OC(O)-cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, SO₂NH₂, SO₂NH-alkyl(Rq)₃, SO₂N(alkyl(Rq)₃)₂, -OC(O)heterocyklyl(Rq)₃, CONH₂, CONH-alkyl(Rq)₃, CON(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CONH-cykloalkyl(Rq)₃, CON(cykloalkyl(Rq)₃)₂ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, C(O)-aryl(Rq)₃ alebo C(O)-hetero-aryl(Rq)₃,

Rq znamená Rq', CN, CO₂H, CO₂-alkyl, C(O)-alkyl vždy s 1 až 4 atómami uhlíka, NH(Rq⁴), aryl(R^a)₃, heteroaryl(R^a)₃, NH-alkyl, N(alkyl)₂ vždy s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, CONH₂, SH, S(O)_y-alkyl(R^a)₃, C(O)NH-alkyl(R^a)₃, C(O)N(alkyl(R^a)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NHC(NH)NH₂, -heteroalkyl(R^a)₃, -NHC(O)NH₂,



kde



nezávisle znamenajú mono- alebo bicyklický kruhový systém, nearomatický alebo čiastočne aromatický a obsahujúci 5 až 10 atómov v kruhu, z ktorých 1 až 4 znamenajú atóm dusíka a až jeden z týchto atómov je atóm kyslíka alebo skupina S(O)_y, kde y znamená 0, 1 alebo 2 a prípadne obsahuje kruh 1 až 2 karbonylové skupiny, R^a nezávisle znamenajú atóm vodíka, alkyl, O-alkyl vždy s 1 až 6 atómami uhlíka, aralkyl, substituovaný aralkyl, heteroaralkyl, substituovaný heteroaralkyl, aralkoxyskupinu, substituovanú aralkoxyskupinu, atóm halogénu, hydroxyskupinu, CN, CONH₂, CONH-alkyl, CON(alkyl)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CO₂H, CO₂-alkyl, C(O)-alkyl vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, fenyl, CF₃, SH, NO₂, SO_y-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, v ktorom y má uvedený význam, SO₂NH₂, SO₂NH-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, NHSO₂-(substituovaný aryl), NHSO₂-(substituovaný heteroaryl), NHSO₂-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, NHSO₂-aryl, NHSO₂-heteroaryl, NH₂, NH-alkyl, N(alkyl)₂, NHC(O)-alkyl, NHC(O)NH-alkyl vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylových častiach, alkenyl alebo alkynyl vždy s 2 až 4 atómami uhlíka, Rq' znamená atóm vodíka, OH, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, -O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, aryl alebo C(O)-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka a Rq'' znamená atóm vodíka, OH alebo O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka.

Ako príklady derivátov podľa vynálezu je možné uviesť nasledujúce látky:

terc-butylester kyseliny 4-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej,

terc-butylester kyseliny 4-benzyl-[4-(4-fluórfenyl)-5-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej,

terc-butylester kyseliny 3-[5-(4-fluórfenyl)-5-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej,

4-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-1-acetyl-piperidín,

4-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín,

4-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-1-metyl-piperidín,

4-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-1-benzyl-piperidín,

4-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-1-etyl-piperidín,

4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín,

4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-metyl-piperidín,

2-[4-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl]-butyl]-izoindol-1,3-dión,

2-[5-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl]-pentyl]-izoindol-1,3-dión,

2-[6-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl]-hexyl]-izoindol-1,3-dión,

4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-1-benzyl-piperidín,

2-[5-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl]-pentyl]-2,3-dihydroizoindol-1-ón,

4-[4-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl]-etyl]-pyridín,

2-[5-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl]-pentyl]-1,1-dioxobenzo[d]izotiazol-3-ón,

2-[4-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl]-butyl]-1,1-dioxobenzo[d]izotiazol-3-ón,

4-[5-(3-hydroxyfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-1-metyl-piperidín,

3-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín,

3-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-1-metyl-piperidín,

4-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-1,4-dimetyl-piperidín,

terc-butylester kyseliny 4-benzyl-[4-(4-fluórfenyl)-5-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej,

4-benzyl-[4-(4-fluórfenyl)-5-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín,

2-amino-1-[5-[4-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl]-etanón,

4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-2-[1-(2-fenyletyl)-piperidín-4-yl]-1H-imidazol-4-yl]-pyridín,

4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-2-[1-(3-fenylpropyl)-piperidín-4-yl]-1H-imidazol-4-yl]-pyridín,

2-[6-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl]-hexyl]-1,1-dioxobenzo[d]izotiazol-3-ón,

2-[3-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl]-propyl]-1,1-dioxobenzo[d]izotiazol-3-ón,

4-[5-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl-metyl]-imidazol-1-yl-metyl]-benzonitril,

4-[2-[1-(4-benzyloxybenzyl)-piperidín-4-yl-5-(3,4-dichlórfenyl)-1H-imidazol-4-yl]pyridín,

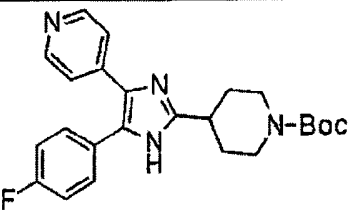
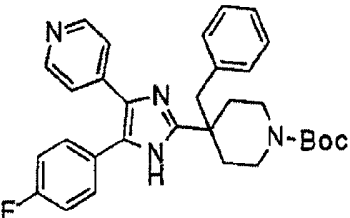
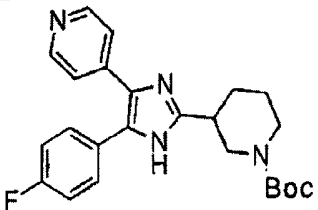
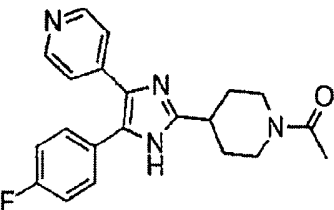
4-[4-fluórfenyl)-3-pyridín-yl-1H-imidazol-2-yl]-1-acetyl-piperidín,

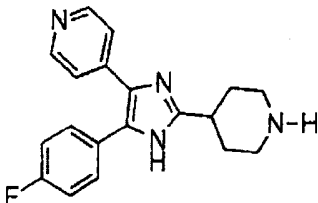
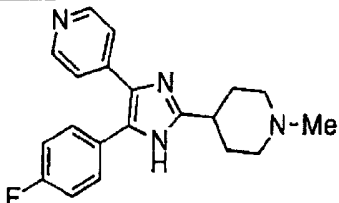
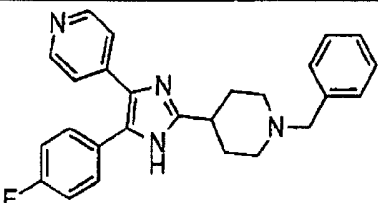
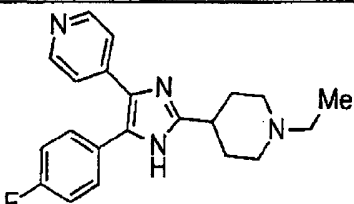
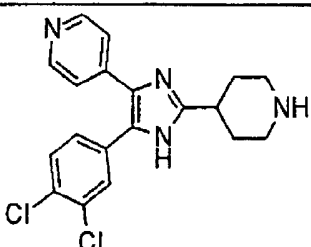
3-[4-fluórfenyl)-3-pyridín-yl-1H-imidazol-2-yl]-1-acetyl-piperidín,

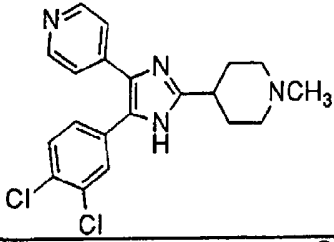
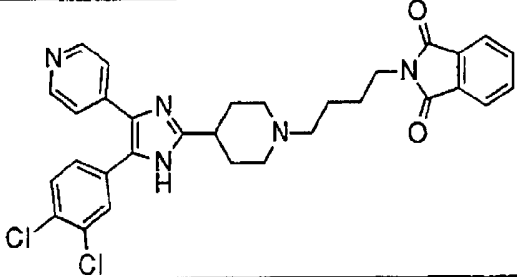
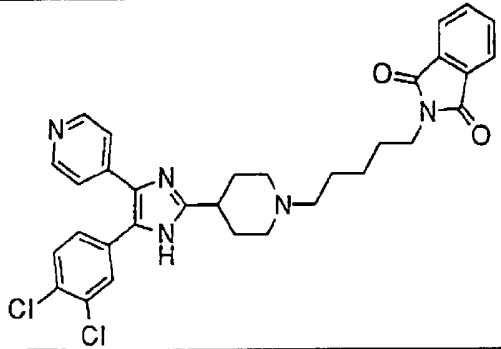
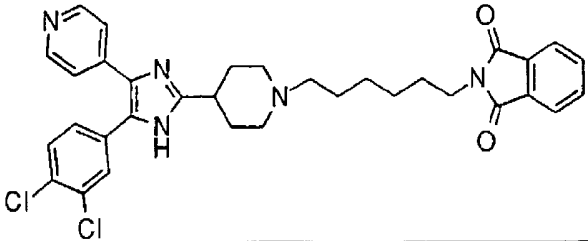
2-[3-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl]-propyl]-izoindol-1,3-dión

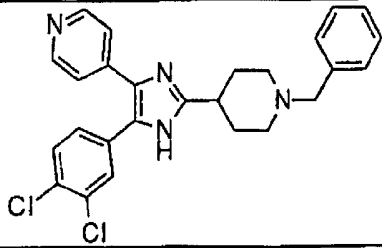
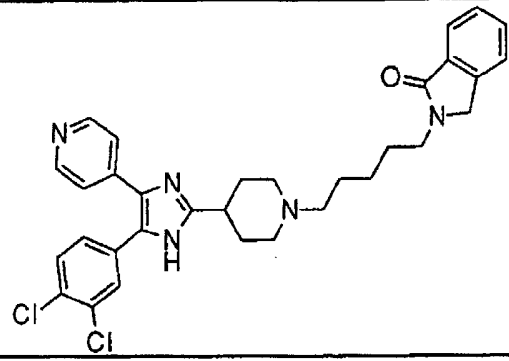
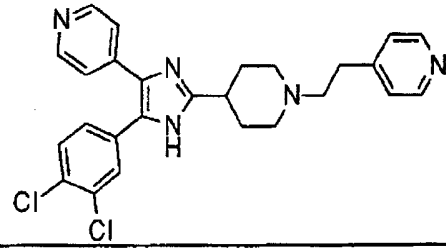
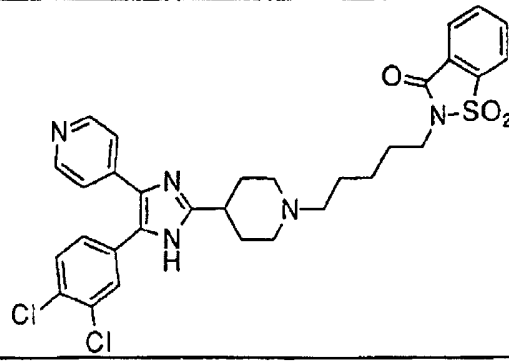
a farmaceuticky prijateľné soli týchto zlúčenín.

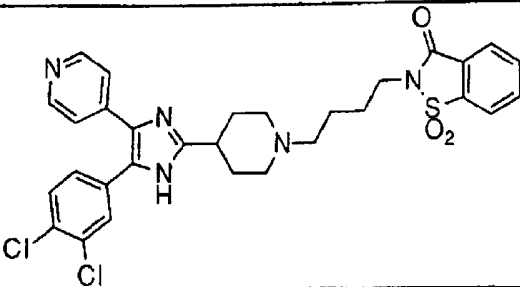
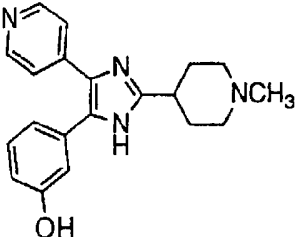
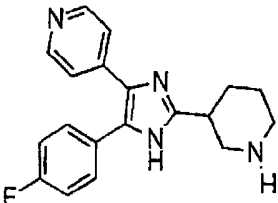
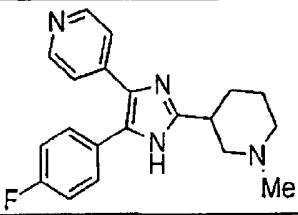
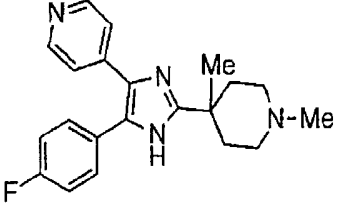
Ďalšími príkladmi účinných látok podľa vynálezu môžu byť deriváty všeobecného vzorca (I), ktoré sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

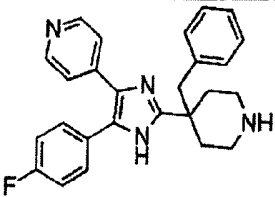
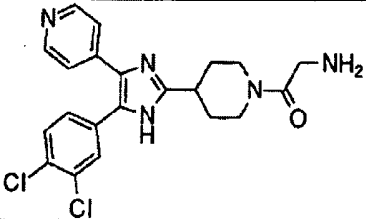
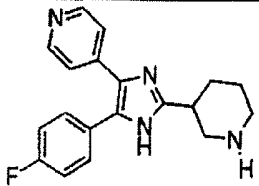
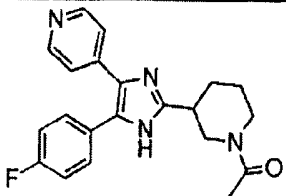
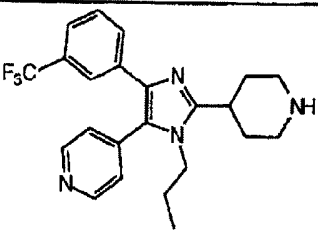
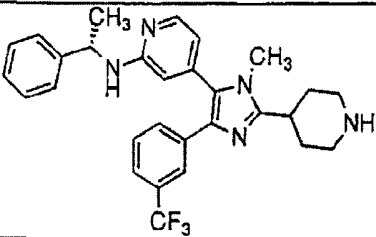
číslo	zlúčenina
1	
2	
3	
4	

5	
6	
7	
8	
9	

10	 <chem>CN1CCN(C1)c2nc(c3cc(Cl)c(Cl)cc3n2)c4ccncc4</chem>
11	 <chem>O=C1c2ccccc2C(=O)N1CCCN(C1)C1CCN(C1)c2nc(c3cc(Cl)c(Cl)cc3n2)c4ccncc4</chem>
12	 <chem>O=C1c2ccccc2C(=O)N1CCCCN(C1)C1CCN(C1)c2nc(c3cc(Cl)c(Cl)cc3n2)c4ccncc4</chem>
13	 <chem>O=C1c2ccccc2C(=O)N1CCCCCN(C1)C1CCN(C1)c2nc(c3cc(Cl)c(Cl)cc3n2)c4ccncc4</chem>

14	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1-c2nc3ccccc3n2C4CCN(CC4)Cc5ccccc5</chem>
15	 <chem>O=C1c2ccccc2N1CCCCN3CCCCC3c4nc5ccccc5n4</chem>
16	 <chem>c1ccc(cc1)CN2CCCC2c3nc4ccccc4n3-c5cc(Cl)cc(Cl)c5</chem>
17	 <chem>O=S(=O)(c1ccccc1N1CCCCC1c2nc3ccccc3n2-c4cc(Cl)cc(Cl)c4)c5c6ccccc6n5</chem>

18	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1c2nc3ccncc3n2C4CCN(CCC4)CC5=CC(=O)N(S(=O)(=O)C6=CC=CC=C6)C5</chem>
19	 <chem>CN1CCCCC1C2=NC3=CC=CC=C3N=C2c4ccc(O)cc4c5ccncc5</chem>
20	 <chem>C1CCNCC1C2=NC3=CC=CC=C3N=C2c4ccc(F)cc4c5ccncc5</chem>
21	 <chem>CN1CCCCC1C2=NC3=CC=CC=C3N=C2c4ccc(F)cc4c5ccncc5</chem>
22	 <chem>CN1C(C)CCCC1C2=NC3=CC=CC=C3N=C2c4ccc(F)cc4c5ccncc5</chem>

23	
24	
25	
26	
27	
28	

a farmaceuticky prijateľné soli týchto látok.

Ako ďalšie príklady zlúčenín podľa vynálezu je možné uviesť nasledujúce látky:

benzylester kyseliny 4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej,

terc-butylester kyseliny 4-[5-(3-metoxifyfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej,

terc-butylester kyseliny 4-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-4-metylpiperidín-1-karboxylovej,

benzylester kyseliny 4-[1-propyl-5-pyridín-4-yl-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej,

benzylester kyseliny 4-[1-hydroxy-5-(2-fluórpyridín-4-yl)-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej,

benzylester kyseliny 4-[5-(2-fluórpyridín-4-yl)-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej,

benzylester kyseliny 4-[5-(2-fluórpyridín-4-yl)-1-metyl-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej,

benzylester kyseliny (S)-4-[5-(2-(1-fenyletylamino)pyridín-4-yl)-1-metyl-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej.

Deriváty podľa vynálezu je možné pripraviť postupmi, ktoré sú znázornené v nasledujúcich schémach. Dva všeobecné postupy na výrobu imidazolového jadra sú znázornené v schémach 1 a 2. Pri uskutočňovaní prvého postupu sa vhodne chránený pikolylalkohol podrobí deprotonácii pôsobením silnej bázy, napríklad n-butyllítia alebo lítiumdiizopropylamidu a výsledný anión sa nechá reagovať s príslušným N,O-dimetylhydroxyamidom za vzniku chráneného α -hydroxyketónu. Tento chránený α -hydroxyketón sa potom kondenzuje s aminoaldehydom s vhodnými funkčnými a prípadne aj chránenými skupinami v prítomnosti octanu amónneho, kyseliny octovej a octanu meďnatého. Všetky aldehydy, používané v ďalej opísaných príkladoch majú vhodne chránený atóm dusíka. Po vytvorení imidazolového jadra sa atóm dusíka zbaví ochranných skupín a potom sa nechá reagovať s vhodným elektrofilným reakčným činidlom za vzniku výsledných produktov.

Pri druhom spôsobe výroby sa postupuje tak, že sa vhodne chránený pikolylalkohol podrobí deprotonácii pôsobením silnej bázy, napríklad n-butyllítia alebo lítiumdiizopropylamidu a výsledný anión sa nechá reagovať s príslušným aryl- alebo alkylaldehydom za vzniku diolu s jednou ochrannou skupinou. Ochranná skupina sa odstráni a vzniknutý diol sa oxiduje na dión spôsobom podľa Swerna alebo Moffata. Dión sa potom kondenzuje s aminoaldehydom s vhodnými funkčnými a ochrannými skupinami v prítomnosti octanu amónneho v kyseline octovej za vzniku imidazolu.

Potom sa atóm dusíka rovnako ako je opísané zbaví ochrannej skupiny a nechá sa reagovať s elektrofilným činidlom za vzniku derivátu vzorca (I).

Ďalší spôsob výroby týchto látok je znázornený v schéme 6. Anión 4-dimetoxymetylpyridínu sa vytvorí so

silnou bázou, použije sa napríklad n-butyllítium a potom sa pôsobí elektrofilným činidlom, napríklad príslušne substituovaným benzyhalogenidom. Vzniknutý ketál sa potom hydrolyzuje v kyslom prostredí a pôsobením príslušného alkylnitrilu alebo nitrítu kovu v kyslom prostredí sa vytvorí oxímová skupina. Vzniknutý oxímiminoketón sa potom kondenzuje s vhodne chráneným heterocyklickým aldehydom a amínom za vzniku imidazol-N-oxidu. Redukciu na zodpovedajúci imidazol je potom možné uskutočniť napríklad pôsobením chloridu titanitého alebo podobným spôsobom. Odstránením ochrannej skupiny sa potom získajú výsledné produkty.

Ďalší spôsob výroby derivátov podľa vynálezu je znázornený v schéme 7. V tomto prípade sa vytvorí anión 2-fluór-4-metylpyridínu s vhodnou bázou, napríklad lítiumdiizopropylamidom a potom sa použije príslušne substituovaný N-metoxý-O-metoxýamid na získanie ketónu. Oxímínoskupinu je možné vytvoriť napríklad pôsobením alkylnitrítu v kyslom prostredí. Kondenzáciou s príslušne chráneným heterocyklickým aldehydom a octanom amónnym v kyseline octovej sa po redukcii získa imidazol. Fluórpyridínový substituent je možné nahradiť nukleofilom, napríklad primárnym alebo sekundárnym amínom za vzniku substituovaného pyridínu, z ktorého je potom možné odštiepiť ochranné skupiny.

Schéma 1

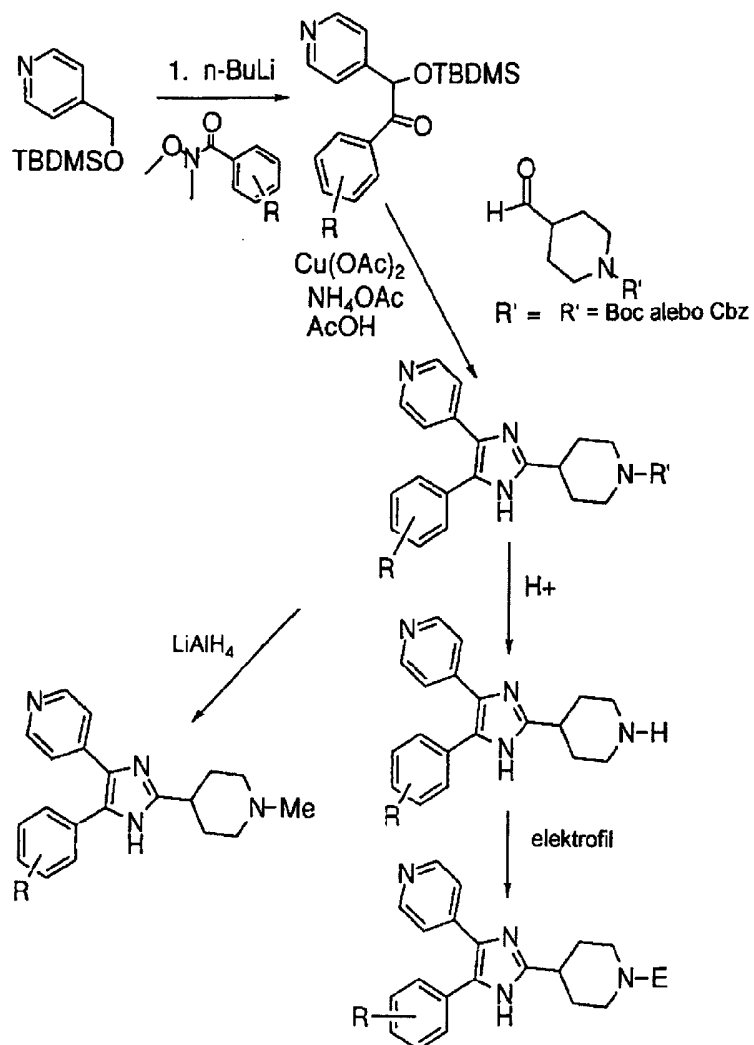


Schéma 2

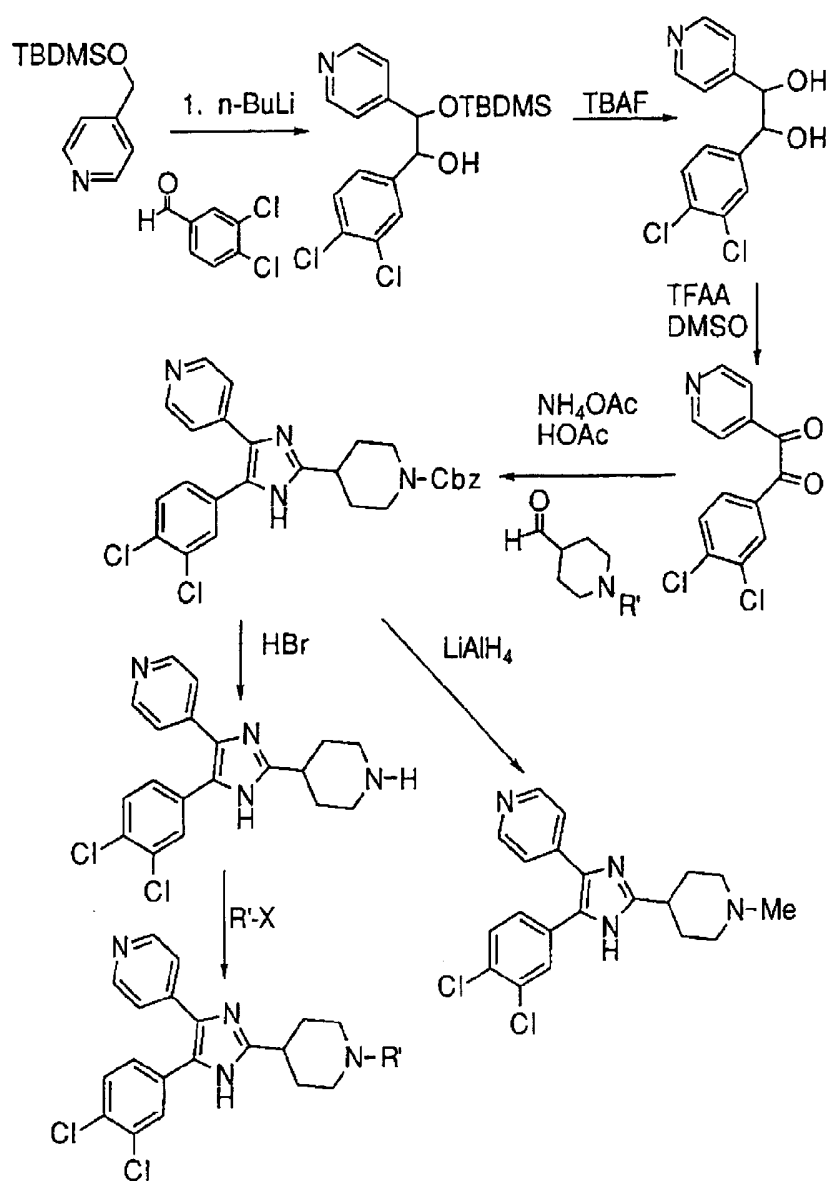


Schéma 3

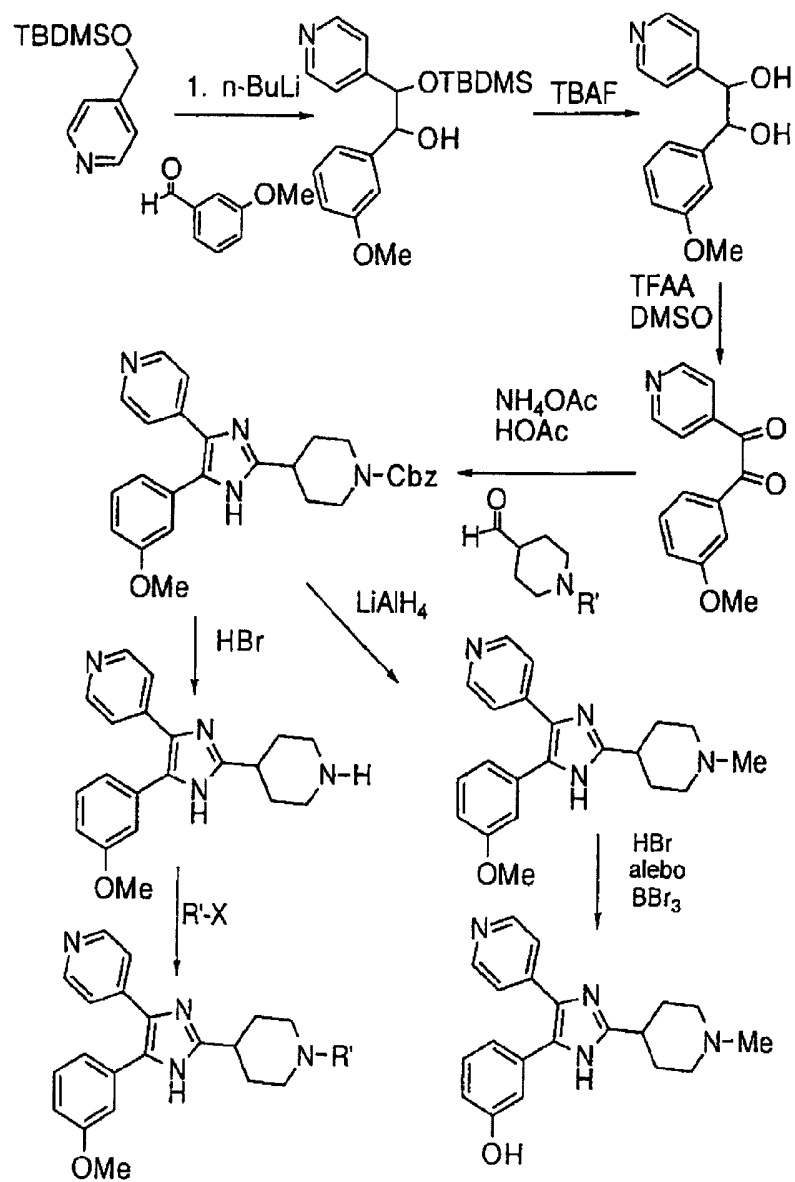


Schéma 4

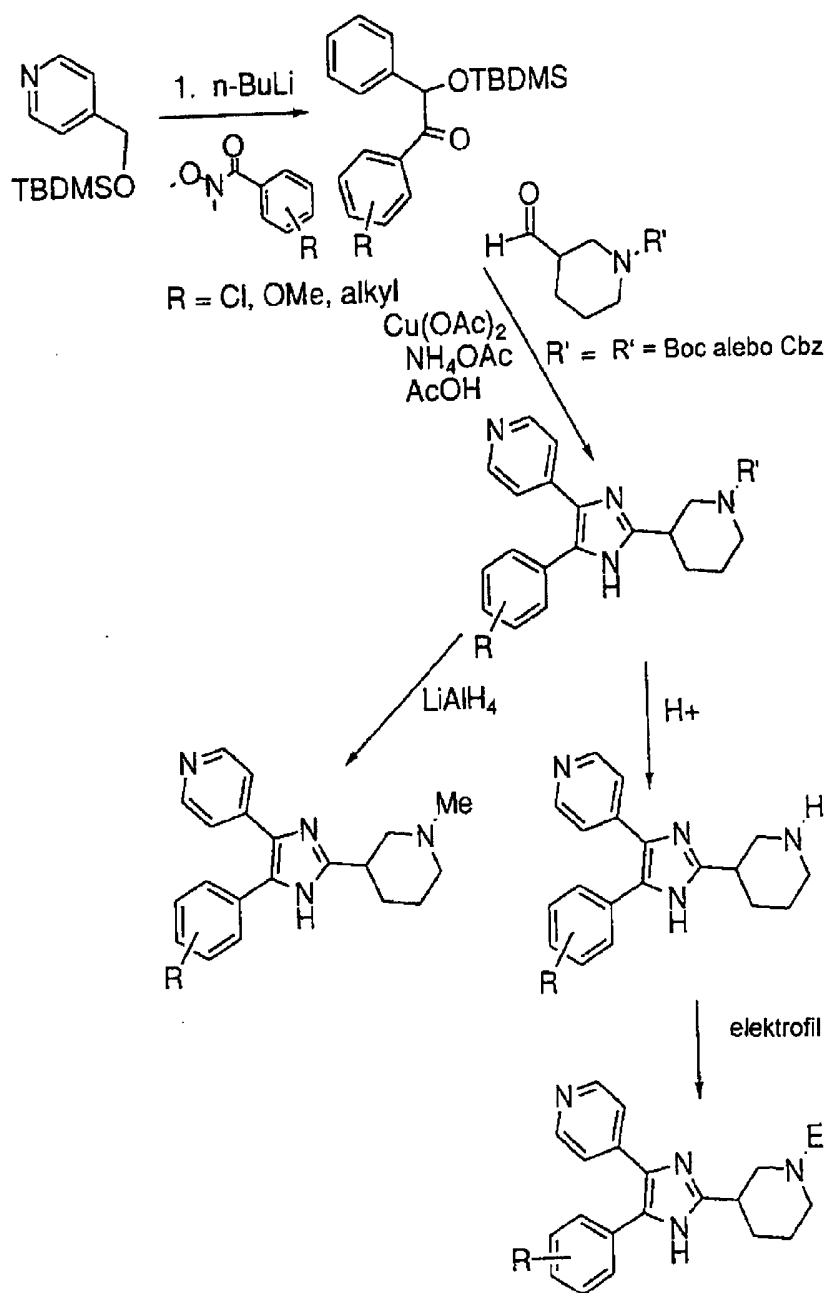


Schéma 5

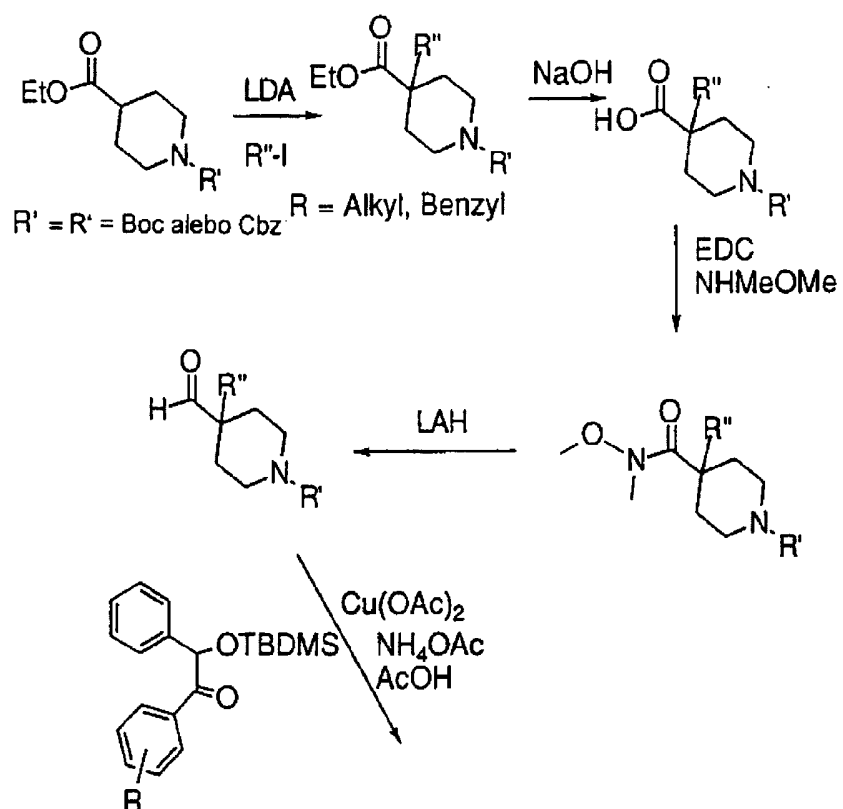


Schéma 5 – pokračovanie

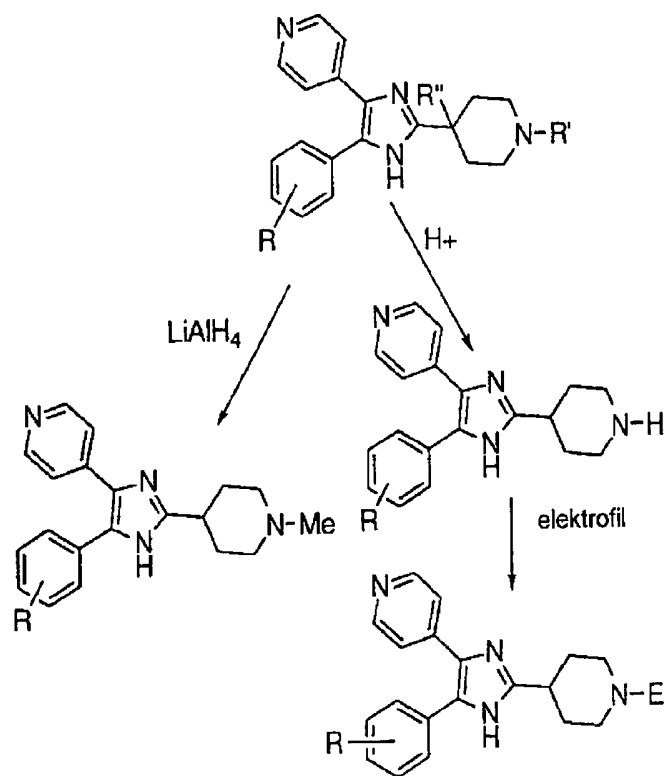


Schéma 6

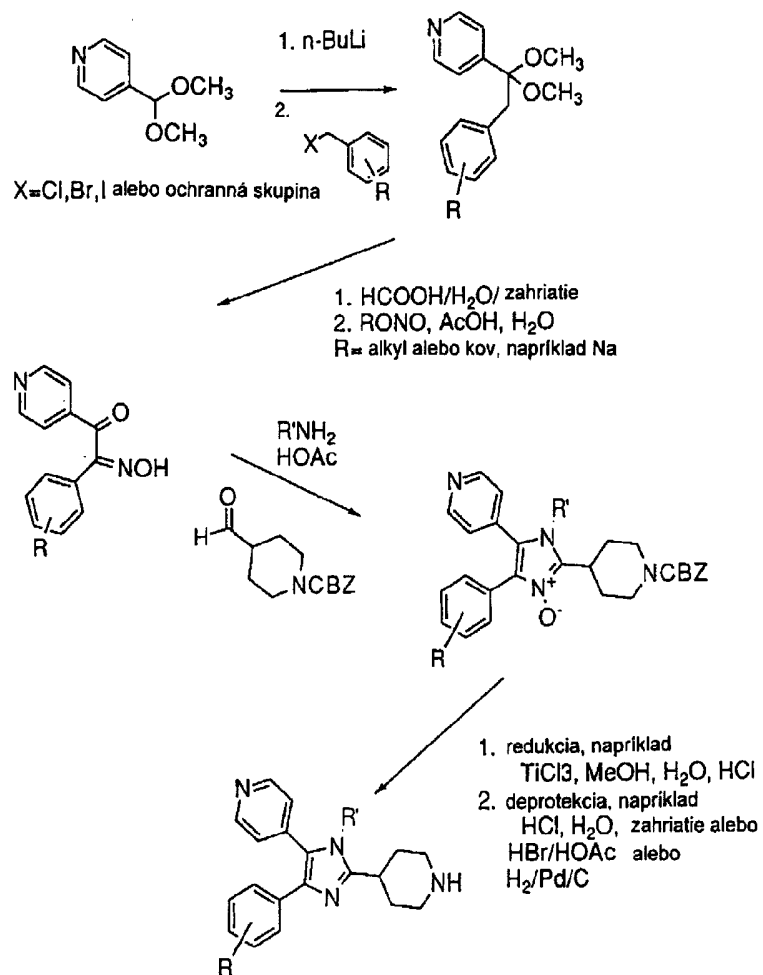


Schéma 7

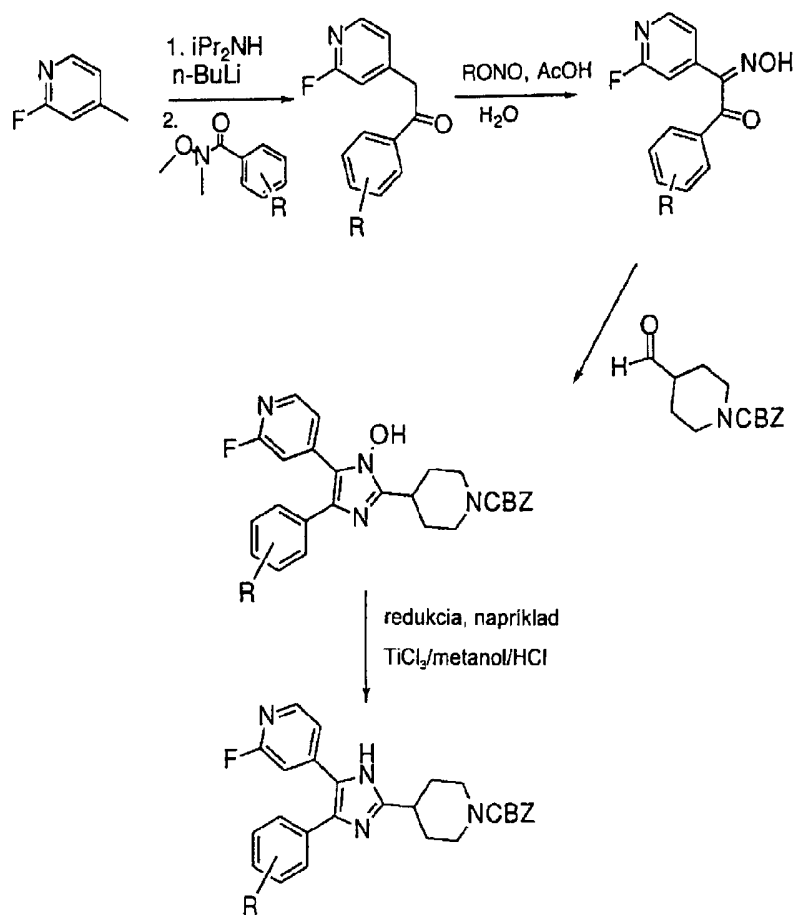
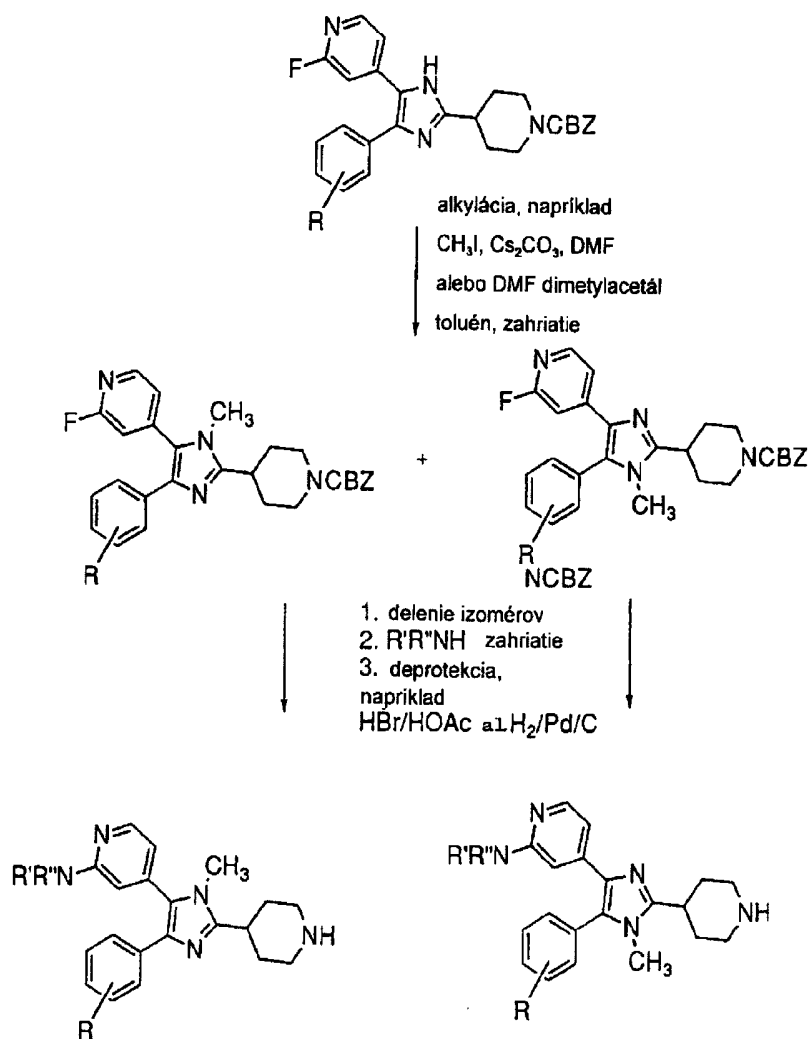


Schéma 7 – pokračovanie



V uvedených schémach TBDMSO znamená terc-butyl-dimetylsilyloxy-skupinu, TFAA je anhydrid kyseliny trifluórotvej, TBDMS znamená terc-butyl-dimetylsilyl, TBAS znamená tetrabutylamóniumfluorid, Cbz je karboxylbenzyl, Ac znamená acetyl, LDA znamená lítiumdiizopropylamid a EDC znamená etyldimetylaminopropylkarbodiimid.

E znamená elektrofil, viazaný na atóm dusíka heterocyklického kruhu. Ako príklady elektrofilných skupín je možné uviesť alkyhalogenidy, alkyltrifláty, alkylmesyláty, benzylhalogenidy, vinylpyridín a podobne. E môže teda napríklad znamenať alkyl, benzyl, pyridyletyl a podobne.

Zlúčeniny podľa vynálezu je možné použiť vo forme farmaceuticky prijateľných solí. Pod týmto pojmom sa rozumie také soli, ktoré sú v podstate netoxické a po ich podaní vznikajú požadované farmakokinetické účinky. Soli musia byť vstrebateľné, musí dochádzať k ich distribúcii, metabolizácii alebo vylúčeniu a mali by tiež mať prijateľnú chuť. Ďalšími faktormi, ktoré sú tiež dôležité pri výbere solí, sú náklady na suroviny, ľahkosť kryštalizácie, výťažok, stabilita, hydroskopickosť a synnosť práškoveho materiálu. Farmaceutické prostriedky je možné pripraviť tak, že sa účinné zložky miešajú s farmaceutickými nosičmi.

Farmaceuticky prijateľné soli zlúčenín podľa vynálezu zahŕňujú bežné netoxické soli alebo kvartérne amóniové soli zlúčenín všeobecného (I), vytvorené napríklad s netoxickými anorganickými alebo organickými kyselinami. Zo solí s anorganickými kyselinami je možné uviesť hydrochloridy, hydrobromidy, sírany, sulfamáty, fosfáty, dusičnany a podobne, z organických solí môže ísť o soli s kyselinou octovou, propiónovou, jantárovou, glykolovou, stearovou, mliečnou, jablčnou, vinnou, citrónovou, askorbovou, pamoovou, sulfonylovou, 2-acetoxybenzovou, fumarovou, toluénsulfónovou, metánsulfónovou, etándisulfónovou, šťavelovou, isetionovou, trifluóroctovou a podobne.

Farmaceuticky prijateľné soli zlúčenín podľa vynálezu je možné pripraviť bežnými chemickými postupmi. Všeobecným postupom je reakcia voľnej bázy alebo kyseliny so stechiometrickým množstvom alebo prebytkom požadovanej anorganickej alebo organickej kyseliny alebo bázy na tvorbu solí vo vhodnom rozpúšťadle alebo zmesi rozpúšťadiel.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť stredy asymetrie a môžu sa potom vyskytovať ako racemáty, racemické zmesi alebo jednotlivé diastereoméry. Všetky takéto izoméry, vrátane optických izomérov, sú zahrnuté do rozsahu vynálezu.

Súčasť podstaty vynálezu tvorí tiež farmaceutický prostriedok, ktorý ako svoju účinnú zložku obsahuje zlúčeniny podľa vynálezu spolu s farmaceutickým nosičom.

Tieto prostriedky sú určené najmä na liečenie zhubných nádorov tak, že sa podáva množstvo prostriedkov, obsahujúcich účinnú dávku zlúčeniny podľa vynálezu.

Prostriedky sú vhodné aj na liečenie chorôb, sprostredkovaných pôsobením cytokínov, zvláštny význam má použitie týchto prostriedkov na liečenie zápalových stavov, osteoporózy alebo resorpcie kostného tkaniva bez osteoporózy.

Zvláštny význam má tiež použitie prostriedkov podľa vynálezu na liečenie niektorých vzácnejších chorôb, sprostredkovaných pôsobením cytokínov, ide napríklad o Crohnovu chorobu.

Pri použití prostriedkov podľa vynálezu prichádza do úvahy najmä použitie pri zhubných nádoroch cicavcov. Zo zhubných nádorov je možné pomocou farmaceutických prostriedkov podľa vynálezu liečiť nádory mozgu, močovo-pohlavného ústrojenstva, lymfatického systému, žalúdka,

hrtana a pľúc. Namiesto toho sú tieto prostriedky účinné aj v prípade histiocytárneho lymfómu, adenokarcinómu pľúc a karcinómov pľúc z malých buniek.

Pri podávaní v prípade zhubných nádorov sa bude podávaná dávka meniť v závislosti od typu nádoru, od veku a celkového stavu chorého, od zvolenej účinnej dávky, jej toxicity alebo výskytu nežiaducich účinkov a ďalších faktorov. Všeobecne je možné uviesť, že sa rozmedzie podávaných dávok bude pohybovať medzi 0,01 až 100 mg/kg. Výslednú dávku vždy určuje ošetrojúci lekár.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu je však možné použiť aj na zníženie zvýšenej koncentrácie cytokínu alebo cytokínov na normálne hodnoty alebo až pod tieto normálne hodnoty na zlepšenie, prevenciu alebo liečbu chorobných stavov.

Tieto prostriedky je možné použiť najmä preventívne alebo na liečebné účely u cicavcov v prípade tých ochorení, pri ktorých dochádza k recidíve alebo k vzniku ochorení pri príliš vysokej alebo neriadenej koncentrácii cytokínov, najmä IL-1, IL-6, IL-8 alebo TNF.

Vzhľadom na to, že zlúčeniny všeobecného vzorca (I) spôsobujú inhibíciu cytokínov, napríklad IL-1, IL-6, IL-8 a TNF, je možné farmaceutické prostriedky podľa vynálezu použiť na liečenie chorôb, pri ktorých sa predpokladá zvýšená účinnosť cytokínov, ako sú reumatoidná artritída, reumatoidná spondylitída, osteoartritída, artritída pri dne a ďalšie stavy, pri ktorých sa vyskytujú zápal kĺbov.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu je možné použiť aj na liečenie ďalších chorobných stavov, ktoré sú vyvolané príliš vysokou alebo neriadenu produkciou, alebo účinnosťou TNF. Ide napríklad o sepsiu, septický šok, endotoxický šok, sepsiu, vyvolanú gram-negatívnymi baktériami, toxický šokový syndróm, nedostatočnosť dýchacích ciest u dospelých, mozgovú maláriu, chronické zápalové pľúcne ochorenia, silikózu, pľúcnu sarkoidózu, choroby, spojené s resorpciou kostného tkaniva, napríklad osteoporózou, poškodenie pri reperfúzii, reakciu medzi hostiteľom a štepom, spojenú s odmietnutím štepu, odmietnutie cudzorodého štepu, horúčkovité ochorenia, svalové bolesti pri infekcii, sekundárnu kachexiu na báze infekcie alebo zhubných nádorov, sekundárnu kachexiu pri syndróme získanej nedostatočnosti imunitného systému AIDS alebo ARC, tvorbu keloidu, tvorbu zjazveného tkaniva, Crohnovu chorobu, ulceratívny colitis, pyresis, AIDS a iné vírusové infekcie, napríklad infekcie cytomegalovírusom CMV, chrípkovým vírusom a skupinou herpetických vírusov, ako sú Herpes Zoster alebo Simplex I a II.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu je možné použiť aj miestne na liečenie zápalových stavov, ako sú reumatoidná artritída, reumatoidná spondylitída, osteoartritída, artritída pri dne a ďalšie stavy, spojené so zápalmi kĺbov, ekzémy, lupienka alebo ďalšie zápalové kože, ako sú spáleniny zo slnečného ožarovania, zápalové ochorenia očí, vrátane zápalu spojiviek, pyresis bolestivé stavy a ďalšie stavy, spojené so zápalmi.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) je možné využiť aj na liečenie chorôb, pri ktorých je možné pozorovať príliš vysokú účinnosť IL-8. Tieto chorobné stavy sú napríklad lupienka, zápalové ochorenia hrubého čreva, astma, poškodenie pri reperfúzii srdca a obličiek, nedostatočnosť dýchacieho systému u dospelých, trombóza a glomerulonefritída.

Zlúčeniny podľa vynálezu je možné využiť aj pri liečení lupienky, zápalového ochorenia hrubého čreva, astmy, poškodení srdca a obličiek po reperfúzii, syndrómu nedostatočnosti dýchacieho ústrojenstva u dospelých, trombózy a glomerulonefritídy u cicavcov, kde sa podáva množstvo zlúčeniny I, účinnej v prípade uvedených stavov.

Pri podávaní zlučenin podľa vynálezu v prípade chorôb, pri vzniku ktorých sa zúčastňuje cytokín alebo cytokíny, môže sa dávka meniť v závislosti od typu ochorenia, od veku a celkového stavu chorého, od zvolenej zlučeny, jej toxicity alebo výskytu nežiaducich príznakov a od ďalších faktorov. Všeobecne je možné uviesť, že sa dávka pohybuje v rozmedzí 0,01 až 100 mg/kg, výslednú dávku musí určiť vždy ošetrujúci lekár.

Zlučeny všeobecného vzorca (I) je možné podávať výhodne parenterálne, to znamená vnútrožilovo, vnútro-svalovo alebo intraperitoneálne, výhodne podkožne alebo intramuskulárne. Uvedené látky je tiež možné podávať nosnou sliznicou do konečníka, transdermálne alebo do pošvy.

Zlučeny všeobecného vzorca (I) je možné podávať aj inhaláciou do nosa alebo perorálne. Vhodnými liekovými formami pre takéto podanie sú aerosól alebo najmä inhalčný prístroj s odmerným ventilom, v ktorom je farmaceutický prostriedok uložený, tieto prostriedky je možné pripraviť bežnými postupmi.

Použitým farmaceutickým nosičom môže byť napríklad tuhá látka, kvapalina alebo plyn. Ako príklady tuhých nosičov je možné uviesť laktózu, hlinky, sacharózu, mastenec, želatínu, agar, pektín, akáciovú gumu, stearan horečnatý, kyselinu stearovú a podobne. Z kvapalných nosičov môže ísť o sirupy, arašidový olej, olivový olej, vodu a podobne. Z plynných nosičov je na tento účel možné použiť napríklad oxid uhličitý a dusík.

Podobným spôsobom je možné použiť aj nosič alebo riedidlo, spomaľujúce uvoľnenie účinnej látky, napríklad glycerylmonostearátu alebo glyceryldistearátu, prípadne spolu s voskom.

Je možné použiť širokú škálu liekových foriem. V prípade, že má ísť o tuhú liekovú formu na perorálne podanie, môže ísť o tabletu, kapsulu z tvrdej želatíny, naplnenú oplátkou alebo kosoštvorcovou tabletu. Množstvo tuhého nosiča v jednotlivých dávkach sa môže pohybovať v širokom rozmedzí, ale zvyčajne bude v rozmedzí 0,025 mg až 1 g. V prípade kvapalnej liekovej formy ide typicky o sirupy, emulzie, kapsuly z mäkkej želatíny, suspenzie alebo roztoky. V prípade parenterálneho podania môže mať účinná látka tuhú alebo kvapalnú formu a môže byť upravená na priame podanie alebo dodávaná v suchej forme na rekonštitúciu tesne pred podaním.

Zlučeny podľa vynálezu je možné podávať aj miestne. Typicky liekové formy na toto podanie môžu byť tuhé, kvapalné a polotuhé. Môže ísť o prášky, roztoky, suspenzie, emulzie, krémy, masti, gély a podobne.

Množstvo zlučeny všeobecného vzorca (I) v prostriedku na miestne podanie sa bude meniť v závislosti od zvolenej zlučeny, od povahy a závažnosti liečeného ochorenia a môže sa meniť podľa rozhodnutia ošetrujúceho lekára. Všeobecne je možné uviesť, že sa pri miestnom podaní bude dávka zlučeny vzorca (I) pohybovať v rozmedzí 0,01 mg až 2,0 g a táto dávka bude podaná 1 až 4x, výhodne 1 až 2x denne.

V prostriedku na miestne podanie môže byť účinná látka obsiahnutá v množstve 0,001 až 10 % hmotnostných.

Kvapky môžu obsahovať sterilný alebo nesterilný roztok alebo suspenziu vo vode alebo v oleji a môžu byť pripravené tak, že sa účinná zložka rozpustí vo vhodnom vodnom roztoku, prípadne obsahujúcom bakteriocidnú a/alebo fungicidnú prostriedok a/alebo iné vhodné konzervačné činidlo a prípadne povrchovo aktívnu látku. Vzniknutý roztok je možné vyčistiť filtráciou, preniesť do vhodnej nádoby, ktorá sa potom uzavrie a sterilizuje v autokláve alebo 1/2 hodiny pri teplote 98 až 100 °C. Roztok je tiež možné

sterilizovať filtráciou a preniesť asepticky do sterilnej nádoby. Ako príklady bakteriocidných a fungicidných látok, vhodných na použitie v týchto kvapkách je možné uviesť dusičnan alebo octan fenylortuťnatý v koncentrácii 0,002 %, benzalkóniumchlorid 0,01 % a chlórhexidínacetát 0,01 %. Vhodným rozpúšťadlom na prípravu olejových roztokov je napríklad glycerol, zriedený alkohol a tiež propylénglykol.

Lotióny podľa vynálezu zahŕňujú aj prostriedky, vhodné na podanie na pokožku alebo do oka. Na podanie do oka môže ísť o sterilný vodný roztok, prípadne obsahujúci bakteriocidnú látku a pripravovaný ako bežné očné kvapky. V prípade aplikácie na pokožku môžu tieto prostriedky obsahovať látky, urýchľujúce sušenie a ochladzujúce pokožku, ako alkohol alebo acetón, a/alebo zvlhčujúce prostriedky, napríklad glycerol alebo olej, ako ricínový alebo arašidový olej.

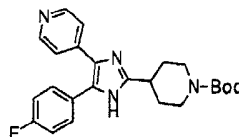
Krémy, masti alebo pasty podľa vynálezu sú polotuhé prostriedky na vonkajšie podanie. Je možné ich pripraviť zmiešaním jemnej práškovej účinnej zložky, prípadne vo forme roztoku alebo suspenzie vo vodnej alebo nevodnej kvapaline s tukovým alebo netukovým základom. Základ môže obsahovať uhľovodíky, ako tuhý, mäkký alebo kvapalný parafín, glycerol, včelí vosk a mydlá s obsahom kovov, slizovité látky, prírodné oleje, ako mandľový, kukuričný, arašidový, ricínový alebo olivový olej. Olej z vlny alebo deriváty tohto oleja, alebo môže ísť o masťné kyseliny, napríklad kyselinu stearovú alebo olejovú v zmesi s alkoholom, napríklad propylénglykolom, alebo môže ísť o makrogély. Farmaceutický prostriedok tohto typu môže obsahovať akékoľvek povrchovo aktívne činidlo, napríklad aniónové, kationové alebo neiónové zmáčadlo, ako napríklad je možné uviesť estery sorbitanu alebo jeho polyoxyetylénové deriváty. Do týchto prostriedkov je možné zaradiť aj činidlá, napomáhajúce vzniku suspenzie, napríklad prírodné gúmy alebo deriváty celulózy, alebo anorganické materiály, ako oxidy kremíka a ešte ďalšie zložky, z ktorých je možné uviesť napríklad lanolín.

Praktické uskutočnenie vynálezu bude vysvetlené nasledujúcimi príkladmi, ktoré sú určené na lepšie porozumenie vynálezu, v žiadnom prípade však nemajú slúžiť na obmedzenie rozsahu vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava terc.-butylesteru kyseliny 4-[5-(4-fluórphenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej



Stupeň 1A

Príprava 1-(4-fluórphenyl)-2-hydroxy-2-pyridín-4-yl-etanón-terc.-butyldimetylsilyléteru

K roztoku, pripravenému rozpustením 42,50 g (0,42 mol) diizopropylamínu v 400 ml tetrahydrofuránu, vychladenému na teplotu -78,0 °C, bol pridaný za stáleho miešania 1,6 M roztok n-butyllítia, pripravený zmiešaním 263,0 ml n-butyllítia (0,42 mol) v hexáne.

K vzniknutej reakčnej zmesi, vytemperovanej na teplote $-20,0\text{ }^{\circ}\text{C}$, bol pridaný roztok, pripravený rozpustením 4-pyridylkarbinol-terc-butyl-dimetylsilyléteru (67,0 g, 0,32 mol) v 100 ml tetrahydrofuránu. Potom ako bola táto zmes miešaná pri teplote $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas 0,5-hodiny, bol k nej pridaný 4-fluór-fenyl-N,O-dimetylbenzhydroxamid a táto zmes bola miešaná pri teplote $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas 0,5-hodiny.

Potom bola reakčná zmes zriedená s 1,0 litrom nasýteného vodného roztoku hydrogenuhlíkatu sodného a vzniknutá vodná a organická fáza boli oddelené a vodná vrstva bola 2x vytrepaná s 200,0 ml etylacetátu. Spojené organické fázy boli premyté so soľankou, vysušené so síranom sodným a potom boli za zníženého tlaku odparené.

Zvyšok bol chromatografovaný cez oxid kremičitý, s použitím zmesi, 20%-ný etylacetát:hexány, ako elučného činidla. Čisté frakcie boli spojené a za zníženého tlaku boli odparené.

Bolo získaných 74,65 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme svetlooranžovej látky olejovitej konzistencie.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (spektrum nukleárnej magnetickej rezonancie): δ 8,59 (d, $J = 6,10\text{ Hz}$, 2H), 8,03 (d, $J = 8,80$ a $5,50\text{ Hz}$, 2H), 7,45 (d, $J = 5,60\text{ Hz}$, 2H), 7,00 (t, $J = 8,80\text{ Hz}$, 1H), 5,60 (s, 1H), 0,899 (s, 9H), 0,112 (s, 3H), -0,011 (s, 3H).

Stupeň 1B

Priprava terc-butylesteru kyseliny 4-[5-(4-fluór-fenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej

K roztoku, pripravenému rozpustením 0,50 g (1,50 mmol) 1-(4-fluór-fenyl)-2-hydroxy-2-pyridín-4-yl-etanol-terc-butyl-dimetylsilyléteru (získaného v rámci predchádzajúceho, opísaného stupňa 1A) v 10,0 ml kyseliny octovej, bolo pridaných postupne 0,35 g (1,70 mmol) N-terc-butoxykarbonyl-4-piperidín-karbaldehydu, 1,15 g (15,0 mmol) amóniumacetátu a 0,54 g (3,0 mmol) octanu meďnatého.

Vzniknutá reakčná zmes bola zahrievaná za refluxu pod spätným chladičom počas 1,0-hodiny a potom bola naliata do ľadom vychladenej zmesi 30 %-ného vodného roztoku hydroxidu amónneho a 50,0 ml etylacetátu. Táto zmes bola miešaná počas 0,50-hodiny.

Po oddelení vodnej a organickej fázy bola vodná fáza vytrepaná s 50,0 ml etylacetátu. Organické vrstvy boli spojené a premyté so soľankou, potom boli vysušené s bezvodným síranom sodným a následne boli za zníženého tlaku odparené. Zvyšok bol chromatografovaný na oxide kremičitom, s použitím zmesi 2,50 %-ný metanol : dichlórmetán, ako elučného činidla. Frakcie, obsahujúce produkt boli spojené a za zníženého tlaku boli odparené.

Výsledná látka vo forme peny bola kryštalizovaná z dietyléteru.

Bolo získaných 0,28 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme bielej sfarbenej látky, práškoveho charakteru.

Teplota topenia: $157,0\text{ až }160,0\text{ }^{\circ}\text{C}$

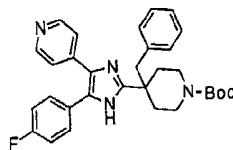
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,40 (s, 2H), 7,50 - 7,45 (m, 4H), 7,25 - 7,10 (m, 2H), 4,21 (d, $J = 13,20\text{ Hz}$, 2H), 3,08 - 2,82 (m, 3H), 2,05 - 1,90 (m, 2H), 1,90 - 1,70 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2$, 0,70 H_2O :

vypočítané: C 66,25, H 6,58, N 12,88 %
nájdené: C 66,31, H 6,65, N 13,05 %

Príklad 2

Priprava terc-butylesteru kyseliny 4-benzyl-[4-(4-fluór-fenyl)-5-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej



Stupeň 2A

Priprava terc-butylesteru-etylésteru kyseliny 4-benzylpiperidín-1,4-dikarboxylovej

K roztoku, pripravenému rozpustením 3,84 g (38,0 mmol) diizopropylamínu v 50,0 ml tetrahydrofuránu a vychladenému na teplotu $-78,0\text{ }^{\circ}\text{C}$, bolo pridaných za stáleho miešania po kvapkách 16,50 ml (41,20 mmol) 1,6 M roztoku n-butyllítium v hexáne.

K tejto zmesi bolo potom pridaných 8,15 g (31,70 mmol) terc-butylesteru-etylésteru kyseliny piperidín-1,4-dikarboxylovej v 20 ml tetrahydrofuránu.

K vzniknutej reakčnej zmesi, miešanej najskôr počas 5,0 minút, bolo pridaných 5,42 g (31,70 mmol) benzylbromidu. Táto reakčná zmes bola potom vytemperovaná na teplotu miestnosti a potom bola zriedená s 200 ml etylacetátu a následne bola premytá s 10 %-ným vodným roztokom hydrogensíranu draselného.

Po oddelení vodnej a organickej fázy y bola vodná vrstva extrahovaná so 100 ml etylacetátu a získané organické fázy boli spojené a premyté so soľankou. Potom boli vysušené s bezvodným síranom sodným a po prefiltrovaní boli za zníženého tlaku zahustené.

Bolo získaných 12,13 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme žltej látky, olejovitej konzistencie.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,30 - 7,18 (m, 3H), 7,05 - 7,00 (m, 2H), 4,09 (k, $J = 6,90\text{ Hz}$, 2H), 4,02 - 3,85 (m, 2H), 2,90 - 2,70 (m, 4H), 2,15 - 2,02 (m, 2H), 1,50 - 1,35 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,18 (t, $J = 6,90\text{ Hz}$, 3H).

Stupeň 2B

Priprava terc-butylesteru kyseliny 4-benzylpiperidín-1,4-dikarboxylovej

K roztoku, pripravenému rozpustením 11,06 g (31,60 mmol) terc-butylesteru-etylésteru kyseliny 4-benzylpiperidín-1,4-dikarboxylovej (získaného v rámci predchádzajúceho, opísaného stupňa 2A) v 50,0 ml izopropylalkoholu a v 50,0 ml tetrahydrofuránu, bolo za stáleho miešania pridaných 21,10 ml (63,4 mmol) 3N vodného roztoku hydroxidu sodného.

Vzniknutá dvojfázová reakčná zmes bola zahriata pod spätným chladičom na refluxnú teplotu a potom bola zahrievaná počas 8,0 hodín a následne bola ešte miešaná pri teplote miestnosti cez noc. Potom bola reakčná zmes zriedená s 200 ml vody a okyslená pomocou ľadovej kyseliny octovej na pH 4,0.

Vodná zmes bola potom 2x vytrepaná s 500 ml etylacetátu a po oddelení organickej a vodnej fázy boli organické fázy spojené, premyté so soľankou a po vysušení s bezvodným síranom sodným, boli za vákua vysušené.

Výsledná tuhá látka bola mechanicky spracovaná a vybratá s dietyléterom.

Bolo získaných 6,70 g žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme bielej tuhej látky.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,30 - 7,18 (m, 3H), 7,05 - 7,00 (m, 2H), 4,02 - 3,85 (m, 2H), 2,90 - 2,70 (m, 4H), 2,12 - 2,02 (m, 2H), 1,50 - 1,35 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Stupeň 2C

Príprava terc-butylesteru kyseliny 4-(metoxymetylkarbamoyl)-piperidín-1-karboxylovej

K roztoku, pripravenému rozpustením 4,0 g (12,5 mmol) terc-butylesteru kyseliny 4-benzylpiperidín-1,4-dikarboxylovej (získaného v rámci predchádzajúceho, opísaného stupňa 2B) v 60,0 ml tetrahydrofuránu, bolo za stáleho miešania pridaných 1,64 g (13,80 mmol) tionylchloridu a 0,20 ml pyridínu.

Vzniknutá reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti počas 1 hodiny a potom bola za zníženého tlaku odparená. Zvyšok bol vybratý do 50,0 ml dichlórmetánu a k vzniknutému roztoku bolo pridaných 1,35 g (13,80 mmol) N,O-dimetylhydroxylamínu-hydrochloridu a 2,53 g (25,0 mmol) trietylaminu.

Táto reakčná zmes bola potom miešaná pri teplote miestnosti počas 1 hodiny a následne bola zriedená so 100 ml dichlórmetánu a premytá 100 ml 10 %-ného vodného roztoku hydrogensíranu draselného a potom ešte 100 ml nasýteného, vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného.

Po oddelení organickej a vodnej fázy bola organická vrstva premytá so soľankou, vysušená s bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku bola odparená.

Získaný zvyšok bol odparený zo zmesi etyléru a hexánov. Bolo získaných 4,14 g žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme bielej tuhej látky.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,30 - 7,18 (m, 3H), 7,14 - 7,00 (m, 2H), 4,02 - 3,75 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,12 - 2,85 (m, 4H), 2,30 - 2,15 (m, 2H), 1,50 - 1,35 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Stupeň 2D

Príprava 2-(terc-butylidimetylsilyloxy)-1-(4-fluórfenyl)-2-pyridín-4-yl-etanólu

K roztoku, pripravenému rozpustením 1,0 g (2,80 mmol) terc-butylesteru kyseliny 4-(metoxymetylkarbamoyl)-piperidín-1-karboxylovej (získaného v rámci predchádzajúceho, opísaného stupňa 2C) v 10,0 ml tetrahydrofuránu bolo pridaných za stáleho miešania 2,80 ml (2,80 mmol) 1M roztoku tetrahlinitanu lítneho v tetrahydrofuráne.

Vzniknutá reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti počas 0,5-hodiny a potom bola zmiešaná s 2,0 ml vody a zriedená s 50 ml etylacetátu. Potom bola zmes prefiltrovaná a filtráty boli premyté s 50 ml vodného 10%-ného roztoku hydrogensíranu draselného, potom soľankou a po vysušení s bezvodým síranom sodným, bolo rozpúšťadlo za zníženého tlaku odparené.

Bolo získaných 0,82 g žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme bezfarebnej látky olejovitej konzistencie.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 9,56 (s, 1H), 7,40 - 7,14 (m, 3H), 7,06 - 6,98 (m, 2H), 4,02 - 3,75 (m, 2H), 2,90 - 2,68 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,00 - 1,85 (m, 2H), 1,50 - 1,35 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Stupeň 2E

Príprava terc-butylesteru kyseliny 4-benzyl-[4-(4-fluórfenyl)-5-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej

K roztoku pripravenému rozpustením 0,80 g (2,40 mmol) 2-(terc-butylidimetylsilyloxy)-1-(4-fluórfenyl)-2-pyridín-4-yl-etanólu (získaného v rámci predchádzajúceho, opísaného stupňa 2D), v 10 ml kyseliny octovej, bolo pridaných za stáleho miešania postupne 0,82 g (2,70 mmol) terc-butylesteru kyseliny 4-benzyl-4-formyl-piperidín-1-karboxylovej, 1,84 g (24,0 mmol) amóniumacetátu a 0,87 g (4,80 mmol) octanu meďnatého.

Vzniknutá reakčná zmes bola zahrievaná za refluxu pod spätným chladičom počas 1 hodiny a potom bola naliata do ľadom vychladeného 30 %-ného vodného roztoku hydroxidu amónneho (200 ml) a táto zmes bola miešaná počas 0,5-hodín.

Po oddelení vodnej z organickej fázy bola vodná vrstva vytrepaná 2 x 100 ml etylacetátu. Organické extrakty boli spojené, premyté so soľankou a po vysušení s bezvodým síranom sodným, bolo rozpúšťadlo za zníženého tlaku odparené.

Získaný zvyšok bol chromatografovaný na oxide kremičitom s použitím zmesi 3 %-ný metanol:dichlórmetán ako elučného činidla. Frakcie, obsahujúce produkt, boli spojené a za zníženého tlaku boli odparené.

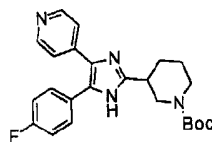
Získaná belavá tuhá látka bola chromatografovaná na oxide kremičitom s použitím zmesi 1 %-ný metanol:etylacetát ako elučného činidla. Čisté frakcie boli zhromaždené a za zníženého tlaku boli zahustené.

Bolo získaných 133,0 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme belavej tuhej látky, penovitého charakteru.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,45 - 8,35 (m, 2H), 7,95 = 7,88 (m, 1H), 7,60 - 7,10 (m, 9H), 6,70 - 6,60 (m, 2H), 4,02 - 3,80 (m, 2H), 2,96 (s, 2H), 3,00 - 2,80 (m, 2H), 2,40 (d, J = 13,90 Hz, 2H), 1,82 - 1,65 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Príklad 3

Príprava terc-butylesteru kyseliny 3-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej



Stupeň 3A

Príprava N-terc-butoxykarbonyl-3-piperidínkarboxylovej kyseliny

K roztoku, pripravenému rozpustením 5,0 g (38,70 mmol) kyseliny nipekotínovej, t. j. kyseliny hexahydropyridín-4-karboxylovej v 20 ml 1,4-dioxánu, bolo pridaných za stáleho miešania 4,60 ml (4,6 mmol) 1N vodného roztoku hydroxidu sodného a 8,45 g (38,70 mmol) di-terc-butylidikarbonátu.

Vzniknutá reakčná zmes bola potom miešaná pri teplote miestnosti počas 2 hodín a následne bola zriedená s 50 ml vodného 10 %-ného roztoku hydrogensíranu draselného. Potom bola zmiešaná zmes vytrepaná 2 x 100 ml etylacetátu. Po oddelení vodnej a organickej fázy boli organické extrakty premyté so soľankou, vysušené s bezvodým síranom sodným a potom bolo rozpúšťadlo za zníženého tlaku odparené.

Bolo získaných 8,53 g žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme bielej látky, práškovitého charakteru.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4,25 - 4,00 (m, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,15 - 2,92 (m, 1H), 2,92 - 2,78 (m, 1H), 2,55 - 2,42 (m, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 1H), 1,78 - 1,55 (m, 2H), 1,55 - 1,35 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Stupeň 3B

Príprava N-terc-butoxykarbonyl-3-piperidín-N-metoxý-N-metylkarboxamidu

K roztoku, pripravenému rozpustením 4,0 g (17,40 mmol) N-terc-butoxykarbonyl-3-piperidínkarboxylovej kyseliny (získanej v rámci predchádzajúceho, opísaného stupňa 3A) v 50 ml tetrahydrofuránu, bolo za stáleho miešania pridaných 2,28 g (19,20 mmol) tionylchloridu a 0,10 ml pyridínu.

Vzniknutá reakčná zmes bola miešaná počas 2 hodín pri teplote miestnosti, potom bola za zníženého tlaku odparená a získaný zvyšok bol vybraný do 10 ml dichlórmetánu. Vzniknutý roztok bol potom pridaný po kvapkách a za stáleho miešania k suspenzii 1,69 g (17,40 mmol) N,O-dimetylhydroxylamínuhydrochloridu. K takto pripravenej zmesi bolo potom pridaných 3,52 g (34,80 mmol) trietylaminu a reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti počas 1,0-hodiny. Potom bola zmes zriedená s 50 ml dichlórmetánu a postupne premytá s 50 ml vodného 10 %-ného roztoku hydrogensíranu draselného a 50 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a soľankou.

Po vysušení zmesi s bezvodým síranom sodným bolo rozpúšťadlo za zníženého tlaku odparené a bolo získaných 4,14 g žiadanej v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme svetložltej látky, olejovitej konzistencie.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4,25 - 3,95 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,95 - 2,58 (m, 3H), 1,95 - 1,85 (m, 1H), 1,75 - 1,55 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Stupeň 3C

Príprava N-terc-butoxykarbonyl-3-piperidínkarboxaldehydu

K roztoku, pripravenému rozpustením 4,03 g (14,80 mmol) N-terc-butoxykarbonyl-3-piperidín-N-metoxý-N-metylkarboxamidu (získaného v rámci predchádzajúceho, opísaného stupňa 3B) v 40,0 ml tetrahydrofuránu a vychladeného ľadom, bolo pridaných za stáleho miešania 14,80 ml (14,80 mmol) tetrahydrolítitanu lítneho vo forme 1M roztoku v tetrahydrofuráne.

Vzniknutá reakčná zmes bola potom miešaná počas 0,5-hodiny a potom bola zmiešaná s 3 ml vody. Po zriedení zmesi so 100 ml etylacetátu bola zmes prefiltrovaná a filtráty boli premyté s 50 ml vodného 10 %-ného roztoku hydrogensíranu draselného, potom boli vysušené s bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku boli odparené.

Bolo získaných 2,54 g žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme bezfarebnej látky, olejovitej konzistencie.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9,69 (s, 1H), 4,00 - 3,85 (m, 1H), 3,70 - 3,55 (m, 1H), 3,31 (d.d., $J = 13,40$ a $8,30$ Hz, 1H), 3,14 - 3,02 (m, 1H), 2,48 - 2,35 (m, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 1H), 1,75 - 1,56 (m, 2H), 1,56 - 1,40 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Stupeň 3D

Príprava terc-butylesteru kyseliny 3-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej

K roztoku, pripravenému rozpustením 3,42 g (11,9 mmol) 1-(4-fluórfenyl)-2-hydroxy-2-pyridín-4-yl-etanón terc-butylidimetylsilyléteru v 40 ml kyseliny octovej, bolo pridaných postupne za stáleho miešania 2,54 g (11,9 mmol), N-terc-butoxykarbonyl-3-piperidínkarboxaldehydu (získaného v rámci predchádzajúceho, opísaného stupňa 3C), ďalej 9,25 g (0,12 mol) amóniumacetátu a 4,32 g (23,80 mmol) octanu meďnatého.

Vzniknutá reakčná zmes bola zahrievaná za refluxu pod spätným chladičom počas 1 hodiny a potom bola naliata do vopred ľadom vychladeného, vodného 30 %-ného roztoku hydroxidu amónneho (500 ml) a táto zmes bola miešaná počas 0,5-hodiny.

Výsledná suspenzia bola extrahovaná 2 x 200 ml etylacetátu. Po oddelení organickej a vodnej fázy boli organické vrstvy spojené, premyté so soľankou a po vysušení s bezvodým síranom sodným bolo rozpúšťadlo za zníženého tlaku odparené.

Získaný zvyšok bol chromatografovaný na oxide kremičitom s použitím zmesi 3 %-ný metanol:dichlórmetán, ako elučného činidla. Čisté frakcie boli zhromaždené a za zníženého tlaku boli odparené.

Výsledná tuhá látka bola mechanicky spracovaná a vybratá s dietyléterom.

Bolo získaných 1,75 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielo sfarbenej látky práškovitého charakteru.

Teplota topenia: 193,0 až 194,0 °C.

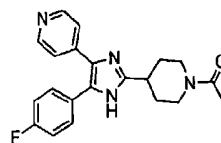
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,40 (s, 2H), 7,55 - 7,40 (m, 4H), 7,25 - 7,10 (m, 2H), 4,26 (d, $J = 10,70$ Hz, 1H), 4,07 (d, $J = 13,40$ Hz, 1H), 3,22 - 3,12 (m, 1H), 3,00 - 2,70 (m, 2H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 2,00 - 1,75 (m, 2H), 1,70 - 1,45 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}$ 0,20 H_2O :

vypočítané: C 67,65, H 6,48, N 13,15 %
nájdené: C 67,64, H 6,33, N 13,02 %

Príklad 4

Príprava 4-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-1-acetyl-piperidínu



K roztoku, pripravenému rozpustením 0,30 g (0,76 mmol) 4-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidínu v 5,0 ml tetrahydrofuránu, bolo pridaných za stáleho miešania 0,27 g (2,70 mmol) trietylaminu a 71,50 mg (0,91 mmol) acetylchloridu a vzniknutá reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti cez noc.

Potom bola reakčná zmes zriedená s 50,0 ml vody a 10,0 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a oddelená vodná fáza bola extrahovaná 2 x 50,0 ml etylacetátu.

Spojené organické vrstvy boli vysušené s bezvodým síranom sodným a potom bolo rozpúšťadlo za zníženého tlaku odparené. Zvyšný zvyšok bol chromatografovaný na oxide kremičitom s použitím zmesi 2,5 %-ný až 5,0 %-ný metanol:dichlórmetán ako elučného činidla.

Frakcie, obsahujúce produkt, boli spojené a odparené. Získaná žltá látka, olejovitej konzistencie, bola kryštalizovaná z dietyléteru.

Bolo získaných 75,0 mg žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme bielo sfarbenej látky, práškovitého charakteru.

Teplota topenia: 235,0 až 236,0 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,39 (d, J = 6,10 Hz, 2H), 7,50 - 7,40 (m, 4H), 7,18 (t, J = 8,80 Hz, 2H), 5,70 - 5,60 (m, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 1H), 3,20 - 3,05 (m, 1H), 2,72 - 2,85 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,15 - 2,00 (m, 2H), 1,98 - 1,75 (m, 3H).

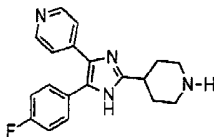
Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca C₂₁H₂₁N₄OF_{0,45}H₂O:

vypočítané: C 67,71, H 5,93, N 15,04 %

nájdene: C 67,75, H 5,89, N 14,96 %.

Príklad 5

Príprava 4-[5-(4-fluórphenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidínu



Roztokom, pripraveným rozpustením 0,15 g (0,36 mmol) terc-butylesteru kyseliny 4-[5-(4-fluórphenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej v 5,0 ml etylacetátu, bol za stáleho miešania prebublávaný počas 0,5-hodiny plyný chlorovodík. Potom bolo rozpúšťadlo z roztoku odparené za zníženého tlaku a získaný zvyšok bol zriedený s 50 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného.

Vodná suspenzia bola extrahovaná s 5 x 20,0 ml dichlórmetánu a po oddelení boli organické vrstvy spojené, premyté so soľankou, vysušené s bezvodým síranom sodným a potom bolo rozpúšťadlo za zníženého tlaku odparené.

Zvyšný materiál bol kryštalizovaný z dietyléteru a bolo získaných 30 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielej látky, práškovitého charakteru.

Teplota topenia: 267,0 až 270,0 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,40 (d, J = 6,20, 2H), 7,50 - 7,41 (m, 4H), 7,18 (t, J = 8,80 Hz, 2H), 3,22 - 3,12 (m, 2H), 3,04 - 2,92 (m, 1H), 2,80 - 2,68 (m, 2H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,90 - 1,75 (m, 2H).

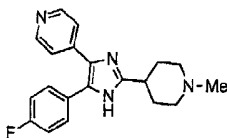
Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca C₁₉H₁₉N₄F_{0,40}H₂O:

vypočítané: C 69,24, H 6,06, N 17,00 %

nájdene: C 69,23, H 5,81, N 16,74 %

Príklad 6

Príprava 4-[5-(4-fluórphenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-1-metyl-piperidínu



K roztoku, pripravenému rozpustením 0,38 g (0,90 mmol) terc-butylesteru kyseliny 4-[5-(4-fluórphenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej v 10,0 ml tetrahydrofuránu, bol pridaný za stáleho miešania 1M roztok tetrahydrohlinitanu lítneho v tetrahydrofuráne (2,70 ml, 2,70 mmol).

Vzniknutá reakčná zmes bola zahrievaná za refluxu pod spätným chladičom cez noc a potom bola zriedená s 20,0 ml etylacetátu a zmiešaná s 2,0 ml vody. Táto suspenzia bola prefiltrovaná a filtráty boli vysušené s bezvodým síranom sodným a následne boli za zníženého tlaku odparené.

Výsledná tuhá látka bola mechanicky spracovaná a vybratá s dietyléterom, prefiltrovaná a prekryštalizovaná zo zmesi etanolu a dietyléteru.

Bolo získaných 160,0 mg žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme bielej tuhej látky, práškovitého charakteru.

Teplota topenia: 159,0 až 261,0 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,39 (d, J = 6,10 Hz, 2H), 7,50 - 7,40 (m, 4H), 7,18 (t, J = 8,80 Hz, 2H), 3,05 - 2,95 (m, 2H), 2,90 - 2,75 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25 - 2,10 (m, 2H), 2,10 - 1,85 (m, 4H).

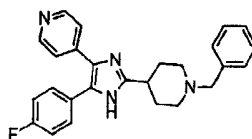
Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca C₂₀H₂₁N₄F_{0,60}H₂O:

vypočítané: C 69,18, H 6,44, N 16,14 %

nájdene: C 69,18, H 6,21, N 16,33 %.

Príklad 7

Príprava 4-[5-(4-fluórphenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-1-benzylpiperidínu



K roztoku, pripravenému rozpustením 0,20 g (0,51 mmol) 4-[5-(4-fluórphenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidínu v 4,0 ml acetonitrilu a 2,0 ml metanolu, bolo pridaných za stáleho miešania 0,15 g (1,80 mmol) hydrogenuhličitanu sodného a 64,0 mg (0,51 mmol) benzylchloridu.

Vzniknutá reakčná zmes bola potom zahrievaná za refluxu pod spätným chladičom cez noc, potom bola zriedená s 50 ml vody a extrahovaná s 2 x 50 ml etylacetátu. Po oddelení organickej a vodnej fázy boli organické extrakty spojené, vysušené s bezvodým síranom sodným a potom bolo rozpúšťadlo za zníženého tlaku odparené.

Zvyšný roztok bol chromatografovaný na oxide kremičitom s použitím zmesi 2,5 %-ný až 10 %-ný metanol:dichlórmetán, ako elučného činidla. Frakcie, obsahujúce žiadaný produkt, boli za zníženého tlaku odparené a produkt bol kryštalizovaný z dietyléteru.

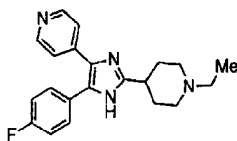
Bolo získaných 74,0 mg žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme bielej tuhej látky, práškovitého charakteru.

Teplota topenia: 212,0 až 215 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,39 (d, J = 6,10 Hz, 2H), 7,50 - 7,25 (m, 9H), 7,18 (t, J = 8,80 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,12 - 3,02 (m, 2H), 2,94 - 2,78 (m, 1H), 2,30 - 2,15 (m, 2H), 2,18 - 1,85 (m, 4H).

Príklad 8

Príprava 4-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-1-etyl-piperidínu



K suspenzii, pripravenej zmiešaním 41,40 mg (0,11 mmol) 4-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-1-etyl-piperidínu v 1,0 ml tetrahydrofuránu, bol za stáleho miešania pridaný 1M roztok tetrahydrofuranu lítneho (0,14 mmol, 0,14 ml) a vzniknutá reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti počas 2 hodín.

Potom bola reakčná zmes zmiešaná s 0,10 ml vody, zriedená s 25,0 ml etylacetátu a potom bola suspenzia prefiltrovaná a filtráty boli vysušené s bezvodým síranom sodným a potom bolo rozpúšťadlo za zníženého tlaku odparené.

Zvyšný zvyšok bol mechanicky spracovaný a vybraný s dietyléterom a bolo získaných 25,0 mg žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme bielej látky, práškovitého charakteru.

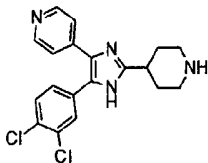
Teplota topenia: 242,0 až 244 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,39 (d, J = 6,10 Hz, 2H), 7,50 - 7,40 (m, 4H), 7,18 (t, J = 8,80 Hz, 2H), 3,18 - 3,05 (m, 2H), 2,90 - 2,75 (m, 1H), 2,51 (k, J = 7,30 Hz, 2H), 2,25 - 1,85 (m, 6H), 1,15 (t, J = 7,30 Hz, 3H).

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca C₂₁H₂₃N₄F.O.20H₂O.0,25EtOAc: vypočítané: C 70,27, H 6,81, N 14,90 % nájdené: C 70,21, H 6,73, N 14,83 %.

Príklad 9

Príprava 4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidínu



Stupeň 9A

Príprava 1-(3,4-dichlórfenyl)-2-pyridín-4-yl-etán-1,2-diolu

K roztoku, pripravenému rozpustením 14,90 g (19,4 ml, 148,0 mmol) diizopropylamínu v 500 ml tetrahydrofuránu a vychladenému za stáleho miešania na teplotu -78 °C bolo pridaných po kvapkách 59,0 ml 2,5 M roztoku n-butyllítia v tetrahydrofuráne.

Po uplynutí 10,0 minút bol k vzniknutej reakčnej zmesi pridaný po kvapkách a pri upravenej teplote na -15 °C roztok, pripravený rozpustením 30 g 4-pyridyl-karbinol-t-butyl-dimetylsilyléteru (134,0 mmol) v 150 ml tetrahydrofuránu. Potom bola reakčná zmes opäť ochladená na teplotu -78,0 °C a bol k nej pridaný po kvapkách roztok, pripravený rozpustením 25,9 g (134 mmol) 3,4-dichlórbenzaldehydu v 150 ml tetrahydrofuránu. Potom čo bola reakčná zmes vytemperovaná na teplotu -20 °C, bola na-

liata do 2 litrov nasýteného, vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného.

Oddelená vodná vrstva bola potom extrahovaná s etylacetátom (3 x 400 ml) a spojené organické extrakty boli vysušené s bezvodým síranom sodným, prefiltrované a za zníženého tlaku boli zahustené.

Výsledný produkt olejovitej konzistencie bol rozpustený v 400 ml tetrahydrofuránu a k vzniknutému roztoku bolo pridaných po kvapkách 148,0 ml 1M roztoku tetrabutylamóniumfluoridu v tetrahydrofuráne. Po uplynutí 10 minút bola reakčná zmes za zníženého tlaku zahustená a výsledný produkt olejovitej konzistencie bol chromatografovaný na silikagéli s použitím zmesi dichlórmétan:mctanol (95 : 5) ako elučného činidla.

Bolo získaných 31,7 g žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme zmesi diastereoizomérov diolov (ako látka penovitého charakteru), ktorá bola použitá v ďalšom stupni 9B bez akéhokoľvek dodatočného čistenia.

Stupeň 9B

Príprava 1-(3,4-dichlórfenyl)-2-pyridín-4-yl-etán-1,2-diónu

K roztoku, pripravenému rozpustením 38,3 g (35,0 ml, 490 mmol) metylsulfoxidu v 750 ml dichlórmétanu a vychladenému na teplotu -78 °C, bolo pridaných po kvapkách za stáleho miešania 77,0 g (52,0 ml, 368,0 mmol) anhydridu kyseliny trifluóroctovej.

Po uplynutí 10 minút bolo k vzniknutej reakčnej zmesi pridaných po kvapkách 31,7 g (112 mmol) 1-(3,4-dichlórfenyl)-2-pyridín-4-yl-etán-1,2-diolu (získaného v rámci predchádzajúceho, opísaného stupňa 9A) v 500 ml dichlórmétanu.

Po uplynutí ďalších 10 minút bolo k reakčnej zmesi pridaných po kvapkách 70,0 g (96,0 ml, 690,0 mmol) trietylaminu a zmes bola bezprostredne vytemperovaná na teplotu 0 °C a potom bola naliata do nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (300,0 ml). Po oddelení vodnej a organickej fázy bola vodná vrstva extrahovaná 3 x 200 ml etylacetátu. Spojené organické extrakty boli vysušené s bezvodým síranom horečnatým, prefiltrované a následne boli za zníženého tlaku zahustené.

Výsledná tuhá látka bola mechanicky spracovaná a vybratá s etylacetátom.

Bolo získaných 23,0 g žiadaného, v nadpise uvedeného, diónu vo forme žltej tuhej látky.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,90 (d.d., J = 3,7 a 2,9 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 1,9 Gz, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 3H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

Stupeň 9C

Príprava benzylesteru kyseliny 4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1 karboxylovej

V 65,0 ml kyseliny octovej bolo rozpustených 2,80 g (10,0 mmol) 1-(3,4-dichlórfenyl)-2-pyridín-4-yl-etán-1,2-diónu (získaného v rámci predchádzajúcich, opísaného stupňa 9B). Ďalej 2,47 g (10,0 mmol) benzylesteru kyseliny 4-formyl-piperidín-1-karboxylovej a 7,70 g (100,0 mmol) amóniumacetátu.

Vzniknutá reakčná zmes bola zahrievaná za refluxu pod spätným chladičom počas 2,50 hodín a potom bola vytemperovaná na teplotu miestnosti. Potom bola zmes naliata do zmesi 100,0 ml hydroxidu amónneho a ľadu. Po oddelení bola vodná vrstva extrahovaná 3 x 200,0 ml etylacetátu a organické extrakty boli spojené, premyté 100,0 ml soľanky a po vysušení s bezvodým síranom horečnatým boli prefiltrované a za zníženého tlaku boli zahustené.

Výsledný produkt olejovitej konzistencie bol chromatografovaný na silikagéli s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu (97 : 3) ako elučného činidla.

Bolo získaných 2,30 g žiadaného v nadpise uvedeného imidazolu vo forme látky penovitého charakteru.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,45 (d, J = 5,90 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 1,80 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,30 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 4,60 Hz, 2H), 7,40 - 7,26 (m, 8H), 5,15 (s, 2H), 4,29 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,10 - 2,91 (m, 4H), 2,08 - 1,95 (m, 2H), 1,91 - 1,73 (m, 2H).

Stupeň 9D

Príprava 4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-piperidínu

Roztok, pripravený rozpustením 3,80 g (7,50 mmol) benzylesteru kyseliny 4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej v bromovodíku (3%-ný hmotnostne) v 20,0 ml kyseliny octovej, bol zahrievaný počas 1 hodiny na teplotu 80 °C a potom bola reakčná zmes vytemperovaná na teplotu miestnosti a za zníženého tlaku bola zahustená.

Zvyšok bol potom rozpustený v 100 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej a extrahovaný 100 ml etylacetátu. Po oddelení vodnej z organickej fázy bola vodná vrstva zalkalizovaná pomocou 35,0 ml 3N roztoku hydroxidu sodného a vypufovaná 300 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Oddelená vodná fáza bola extrahovaná s 5 x 200 ml chloroformu. Spojené organické vrstvy boli spojené, vysušené s bezvodým síranom sodným, prefiltrované a nakoniec boli za zníženého tlaku zahustené.

Výsledná látka penovitého charakteru bola kryštalizovaná zo zmesi etylacetátu a hexánu a bola získaná žiadaná, v nadpise uvedená zlúčenina (2,20 g) vo forme voľného amínu.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,49 - 8,43 (m, 2H), 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,33 (d.d., J = 8,40, 2,0 Hz, 1H), 3,22 - 3,12 (m, 2H), 2,98 (m, J = 11,90, 3,80 Hz, 1H), 2,76 (d.t., J = 11,90, 2,50 Hz, 2H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,91 - 1,75 (m, 2H).

Teplota topenia 232,0 - 234,0 °C

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

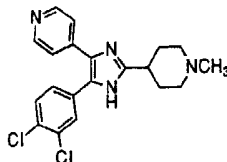
C₁₉H₁₈N₄Cl₂·0,95H₂O·0,15EtOAc:

vypočítané: C 58,33, H 5,27, N 13,88 %

nájdené: C 58,23, H 4,95, N 13,83.

Príklad 10

Príprava 4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-1-metyl-piperidínu



K roztoku, pripravenému rozpustením 0,75 g (1,50 mmol) benzylesteru kyseliny 4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej, získaného v rámci predchádzajúceho stupňa 9C (príklad 9), opísaného vyššie v 20,0 ml tetrahydrofuránu v atmosfére argónu, bolo pridaných po kvapkách 4,50 ml, 1,0 M roztoku tetrahydrofuranu lítneho v tetra-

hydrofuráne. Vzniknutá reakčná zmes bola potom zahrievaná za refluxu pod spätným chladičom počas 30 minút a po ochladení na teplotu miestnosti bolo k nej pridaných pomaly 5,0 ml vody.

Potom čo bolo k zmesi pridaných 10,0 ml etylacetátu, bola zmes za vákua prefiltrovaná cez papierový filter, na účely odstránenia solí hliníka a po nariadení so 100,0 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, bola extrahovaná s 3 x 75,0 ml etylacetátu.

Po oddelení vodných a organických fáz boli organické vrstvy spojené, premyté so 100,0 ml soľanky, vysušené s bezvodým síranom horečnatým a prefiltrované a nakoniec za zníženého tlaku boli zahustené.

Bol získaný tuhý produkt, ktorý bol prekryštalizovaný zo zmesi etylacetátu a hexánu a bolo získaných 280 mg žiadanej v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme bielej tuhej látky.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,48 - 8,43 (m, 2H), 7,61 (d, J = 1,90 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,30 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,32 (d.d., J = 8,30, 1,90 Hz, 1H), 3,06 - 2,97 (m, 2H), 2,84 (t.t., J = 11,90, 3,90 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (d.t., J = 11,90, 2,50 Hz, 2H), 2,09 - 1,84 (m, 4H).

Teplota topenia 239,0 až 241,0 °C.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca

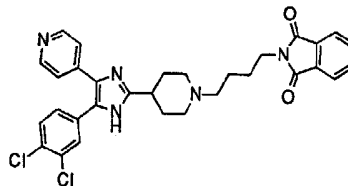
C₂₀H₂₀N₄Cl₂·0,60 H₂O:

vypočítané: C 60,34, H 5,37, N 14,07 %

nájdené: C 60,32, H 5,18, N 13,83 %

Príklad 11

Príprava 2-{4-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl}-butyl}-izoidol-1,3-diónu



K zmesi, pripravenej zmiešaním 90,0 mg (0,24 mmol) 4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-piperidínu s 3,0 ml acetonitrilu, bolo pridaných 82,0 mg (0,28 mmol) N-(5-brómpentyl)-ftalimidu a 101,0 mg (1,20 mmol) hydrogenuhličitanu sodného.

Vzniknutá suspenzia bola zahrievaná za refluxu pod spätným chladičom počas 4 hodín a po ochladení na teplotu miestnosti bola reakčná zmes naliata do 5,0 ml vody a potom bola extrahovaná 3 x 50 ml etylacetátu. Po oddelení organickej a vodnej fázy boli organické vrstvy spojené, premyté 40 ml soľanky, vysušené s bezvodým síranom horečnatým a po prefiltrovaní boli za zníženého tlaku zahustené.

Výsledný zvyšok bol chromatografovaný na silikagéli, s použitím zmesi chloroformu (nasýteného s amoniakom) a metanolu (97 : 3) ako elučného činidla.

Po následnej kryštalizácii z etylacetátu bolo získaných 45 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny.

Teplota topenia: 199,0 až 202,0 °C.

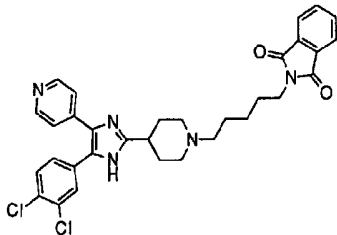
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,49 - 8,42 (m, 2H), 7,89 - 7,76 (m, 4H), 7,62 (d, J = 1,90 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,30 Hz, 1H), 7,32 (d.d., J = 8,30, 1,90 Hz, 1H), 3,73 (t, J = 6,80 Hz, 2H), 3,08 (d, J = 11,70 Hz, 2H), 2,84 (m, J = 12,10, 3,90 Hz, 1H), 2,47 (zrejmy t, J = 7,60 Hz, 2H), 2,20 - 2,09 (m, 2H), 2,07 - 1,82 (m, 4H), 1,78 - 1,53 (m, 4H).

Analytické hodnotenie zlučieniny podľa vzorca
 $C_{31}H_{29}N_5O_2Cl_2 \cdot 0,35H_2O$:
 vypočítané: C 64,11, H 5,15, N 12,06 %
 nájdené: C 64,15, H 5,10, N 11,86 %

Príprava ďalej uvedených zlučienín v rámci príkladu 12,
 13 a 14 bola uskutočnená analogickým postupom, opísaným
 v rámci príkladu 11.

Príklad 12

Príprava 2-{5-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl}-pentyl}-izoindol-1,3-diónu



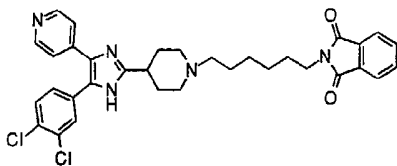
Teplota topenia: 129 až 134 °C

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,49 - 8,43 (m, 2H), 7,89 - 7,75 (m, 4H), 7,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,30 Hz, 1H), 7,32 (d.d., J = 8,30, 2,0 Hz, 1H), 3,69 (t, J = 6,80 Hz, 2H), 3,25 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 2,92 (t.t., J = 12,10, 3,90 Hz, 1H), 2,59 (zrejmy t, J = 7,40 Hz, 2H), 2,46 - 2,31 (m, 2H), 2,16 - 1,89 (m, 4H), 1,79 - 1,61 (m, 4H), 1,45 - 1,32 (m, 2H).

Analytické hodnotenie zlučieniny podľa vzorca
 $C_{32}H_{31}N_5O_2Cl_2 \cdot 1,5H_2O$:
 vypočítané: C 62,44, H 5,57, N 11,38 %
 nájdené: C 62,40, H 5,22, N 11,31 %

Príklad 13

Príprava 2-{6-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl}-hexyl}-izoindol-1,3-diónu



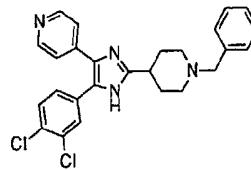
Teplota topenia: 129 až 134 °C

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,48 - 8,43 (m, 2H), 7,89 - 7,75 (m, 4H), 7,62 (d, J = 1,90 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,30 Hz, 1H), 7,32 (d.d., J = 8,30, 1,90 Hz, 1H), 3,70 (t, J = 6,70 Hz, 2H), 3,26 (d, J = 11,70 Hz, 2H), 2,92 (t.t., J = 12,1, 1,9 Hz, 1H), 2,59 (zrejmy t, J = 7,40 Hz, 2H), 2,46 - 2,31 (m, 2H), 2,17 - 1,88 (m, 4H), 1,80 - 1,49 (m, 6H), 1,45 - 1,32 (m, 2H).

Analytické hodnotenie zlučieniny podľa vzorca
 $C_{33}H_{33}N_5O_2Cl_2 \cdot 0,50CH_2Cl_2$:
 vypočítané: C 61,95, H 5,35, N 10,78 %
 nájdené: C 61,97, H 5,35, N 10,81 %

Príklad 14

Príprava 4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-benzylpiperidínu



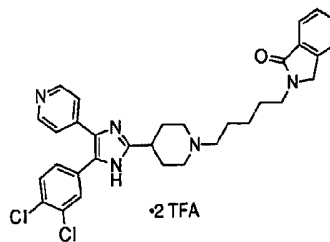
Teplota topenia 192 až 195 °C

1H -NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,48 - 8,42 (m, 2H), 7,62 (d, J = 1,90 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,39 - 7,25 (m, 6H), 3,61 (s, 2H), 3,06 (d, J = 12,00 Hz, 2H), 2,85 (t.t., J = 11,90, 3,90 Hz, 1H), 2,28 - 2,15 (m, 2H), 2,07 - 1,85 (m, 4H).

Analytické hodnotenie zlučieniny podľa vzorca
 $C_{26}H_{24}N_4Cl_2 \cdot 0,35H_2O$:
 vypočítané: C 66,49, H 5,30, N 11,93 %
 nájdené: C 66,45, H 5,22, N 12,01 %

Príklad 15

Príprava soli kyseliny ditrifluórooctovej 2-{5-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl}-2,3-dihydroizoindol-1-ónu



K roztoku, pripravenému rozpustením 200 mg (0,34 mmol) 2-{5-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl}-pentyl}-izoindol-1,3-diónu (získaného v rámci predchádzajúceho, opísaného príkladu 14) v 3,0 ml kyseliny octovej, bolo pridaných za stáleho miešania 65,0 mg zinku vo forme zinkového prachu.

Vzniknutá reakčná zmes bola potom zahrievaná na teplote 100 °C počas 2 hodín a potom bola vytemperovaná na teplotu miestnosti. Potom bola zmes zalkalizovaná pomocou vodného roztoku hydroxidu sodného na pH 9,0 a následne bola extrahovaná 3 x 75,0 ml chloroformu. Po oddelení organickej a vodnej fázy boli organické extrakty spojené, vysušené s bezvodým síranom horečnatým a po prefiltrovaní boli za zníženého tlaku zahustené.

Výsledný produkt olejovitej konzistencie bol chromatografovaný na silikagéli, s použitím zmesi dichlórmétanu a metanolu (90 : 10) ako elučného činidla.

Tuhá látka bola ďalej prečistená vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou a lyofilizovaná.

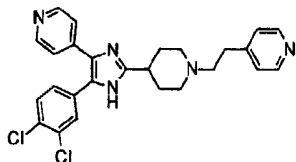
Bolo získaných 25,0 mg žiadanej, v nadpise uvedenej, zlučieniny vo forme trifluóracetátovej soli.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,60 (d, J = 7,10 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 7,10 Hz, 2H), 7,80 - 7,42 (m, 7H), 3,80 - 3,63 (m, 4H), 3,55 - 3,48 (m, 1H), 2,48 - 2,05 (m, 4H), 1,95 - 1,72 (m, 4H), 1,50 - 1,38 (2H).

Analytické hodnotenie zlučieniny podľa vzorca
 $C_{32}H_{33}N_5OCl_2 \cdot 4,05TFA \cdot 0,40H_2O$:
 vypočítané: C 46,15, H 3,66, N 6,71 %
 nájdené: C 46,15, H 3,67, N 6,86 %

Príklad 16

Príprava 4-{4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl}-etyl}-pyridínu



K zmesi, pripravenej zmiešaním 250,0 mg (0,67 mmol) 4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl}-pyridínu (0,28 mmol) a 101,0 mg (1,20 mmol) hydrogenuhličitanu sodného a vzniknutá suspenzia bola zahrievaná počas 18 hodín na teplotu 55 °C.

Potom bola suspenzia vyteperovaná na teplotu miestnosti a naliata do 100 ml vody. Po oddelení bola vodná fáza extrahovaná 3 x 100 ml etylacetátu. Organické vrstvy boli spojené, premyté 80 ml soľanky a po vysušení s bezvodým síranom horečnatým boli prefiltrované a za zníženého tlaku boli zahustené.

Výsledný zvyšok bol chromatografovaný na silikagéli s použitím zmesi dichlórmétanu a metanolu (95 : 5) ako elučného činidla.

Po následnej kryštalizácii zo zmesi etylacetátu a hexánu bolo získaných 150,0 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny.

Teplota topenia: 189 až 190 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,45 (d, J = 6,10 Hz, 2H), 8,42 (d, J = 6,10 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 1,90 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,30 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,10 Hz, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 3H), 3,16 (d, J = 11,70 Hz, 2H), 2,96 - 2,81 (m, 3H), 2,77 - 2,67 (m, 2H), 2,10 - 1,88 (m, 4H).

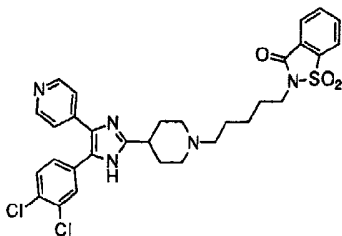
Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca C₂₆H₂₅N₅Cl₂O,50H₂O:

vypočítané: C 64,07, H 5,38, N 14,37 %

nájdene: C 64,04, H 5,16, N 14,19 %.

Príklad 17

Príprava 2-{5-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl]-pentyl}-1,1-dioxobenzo-[d]-izotiazol-3-ónu



K roztoku, pripravenému rozpustením 200 mg (0,54 mmol) 4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidínu (použitého aj v rámci uvedeného príkladu 11,) v 2,0 ml N,N-dimetylformamidu, bolo pridaných za stáleho miešania 213,0 mg (0,65 mmol) N-(5-brómpentyl)-1,1-dioxobenzo-[d]-izotiazol-3-ónu a 137,0 mg (0,19 ml, 1,35 mmol) trietylaminu.

Potom čo bola vzniknutá reakčná zmes ponechaná v pokoji počas 6 hodín pri teplote miestnosti, bola naliata

do 125,0 ml nasýteného, vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a potom bola extrahovaná 3 x 100 ml etylacetátu.

Po oddelení organickej a vodnej fázy boli organické vrstvy spojené, premyté 100 ml soľanky a po vysušení s bezvodým síranom horečnatým boli prefiltrované a následne boli za zníženého tlaku zahustené.

Zvyšok bol chromatografovaný na silikagéli s použitím zmesi dichlórmétanu a metanolu (95 : 5) ako elučného činidla.

Bolo získaných 200 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme látky penovitého charakteru.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,46 (d, J = 6,10 Hz, 2H), 8,11 - 8,03 (m, 2H), 8,01 - 7,89 (m, 2H), 7,63 (d, J = 1,90 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,30 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 6,10 Hz, 2H), 7,33 (d.d., J = 8,30, 1,90 Hz, 1H), 3,80 (t, J = 6,90 Hz, 2H), 3,19 (d, J = 11,80 Hz, 2H), 2,90 (t.t., J = 10,90, 3,90, 1H), 2,54 (zrejmy t, J = 7,90 Hz, 2H), 2,12 - 1,82 (m, 6H), 1,74 - 1,60 (m, 2H), 1,54 - 1,40 (m, 2H).

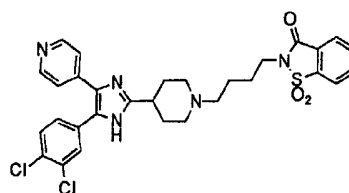
Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca C₃₁H₃₁N₅O₃Cl₂S,0,90H₂O:

vypočítané: C 58,11, H 5,16, N 10,93 %

nájdene: C 58,10, H 4,88, N 10,87 %.

Príklad 18

Príprava 2-{4-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl]-butyl}-1,1-dioxobenzo-[d]-izotiazol-3-ónu



Postup prípravy zlúčeniny, syntetizovanej v rámci príkladu 18, je v podstate analogický s postupom, opísaným v rámci príkladu 17.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,45 (d, J = 6,10 Hz, 2H), 8,11 - 8,03 (m, 2H), 8,01 - 7,89 (m, 2H), 7,63 (d, J = 1,90 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,30 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 6,10 Hz, 2H), 7,33 (d.d., J = 8,30, 1,90 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 6,90 Hz, 2H), 3,15 (d, J = 11,90 Hz, 2H), 2,87 (t.t., J = 10,50, 3,90 Hz, 1H), 2,54 (zrejmy t, J = 7,90 Hz, 2H), 2,29 - 2,16 (m, 6H), 1,76 - 1,63 (m, 2H).

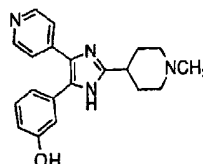
Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca C₃₀H₂₉N₅O₃Cl₂S,1,70H₂O:

vypočítané: C 56,20, H 5,09, N 10,92 %

nájdene: C 56,22, H 4,75, N 10,88 %.

Príklad 19

Príprava 4-[5-(3-hydroxyfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-1-metylpiperidínu



Stupeň 19A

Príprava 1-(3-metoxifenyl)-2-pyridín-4-yl-etàn-1,2-diolu

K roztoku, pripravenému rozpustením 4,50 g (5,80 ml, 44,0 mmol) diizopropylamínu v 170,0 ml tetrahydrofuránu a vychladenému na teplotu -78°C bolo pridaných po kvapkách za stáleho miešania 17,70 ml, 2,5 M roztoku n-butyllítia v tetrahydrofuráne. Po uplynutí 10,0 minút bol k vzniknutej reakčnej zmesi pridaný po kvapkách roztok, pripravený rozpustením 9,0 g (40,0 mmol) 4-pyridylkarbinol-t-butylidimetylsilyléteru v 35 ml tetrahydrofuránu a reakčná zmes bola potom vytemperovaná na teplotu -15°C .

Potom bola zmes opäť ochladená na teplotu -78°C a bol k nej pridaný po kvapkách roztok, pripravený rozpustením 5,50 g (4,90 ml, 40,0 mmol) 3-anizaldehydu v 35,0 ml tetrahydrofuránu. Potom bola reakčná zmes vytemperovaná na teplotu -20°C a následne bola naliata do 300 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného.

Oddelená vrstva bola extrahovaná 3 x 200 ml etylacetátu a potom boli spojené organické vrstvy vysušené s bezvodým síranom horečnatým, prefiltrované a nakoniec boli za zníženého tlaku zahustené.

Výsledný produkt olejovitej konzistencie bol rozpustený v 120 ml tetrahydrofuránu a k vzniknutému roztoku bolo pridaných po kvapkách 48 ml 1M roztoku tetrabutylamóniumfluoridu v tetrahydrofuráne. Po uplynutí 10 minút bola reakčná zmes za zníženého tlaku zahustená a výsledný produkt olejovitej konzistencie bol chromatografovaný na silikagéli s použitím zmesi etylacetátu a metanolu (97 : 3) ako elučného činidla.

Bolo získaných 8,50 g žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme diastieromérnych diolov a vo forme látky penovitého charakteru, ktorá bola použitá ďalej bez akéhokoľvek čistenia.

Stupeň 19B

Príprava 1-(3-metoxifenyl)-2-pyridín-4-yl-etàn-1,2-diónu

K roztoku, pripravenému rozpustením 11,80 g (10,70 ml, 150,0 mmol) metylsulfoxidu v 150 ml dichlórmetánu a vychladenému na teplotu -78°C bolo pridaných po kvapkách za stáleho miešania 23,70 g (16,0 ml, 113,0 mmol) anhydridu kyseliny trifluóroctovej.

Po uplynutí 10 minút bol k vzniknutej reakčnej zmesi pridaný po kvapkách roztok, pripravený rozpustením 8,50 g (34,0 mmol) 1-(3-metoxifenyl)-2-pyridín-4-yl-etàn-1,2-diolu (získaného v rámci predchádzajúceho, opísaného stupňa 19A) v 60 ml dichlórmetánu.

Po uplynutí ďalších 10 minút bolo k reakčnej zmesi pridaných po kvapkách 21,30 g (29,40 ml, 211,0 mmol) trietylaminu a táto reakčná zmes bola bezprostredne vytemperovaná na teplotu 0°C a naliata do 300 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného. Po oddelení bola vodná vrstva extrahovaná 3 x 200 ml etylacetátu a potom boli spojené organické extrakty vysušené s bezvodým síranom horečnatým a za zníženého tlaku boli odparené.

Výsledný produkt olejovitej konzistencie bol chromatografovaný na silikagéli s použitím zmesi etylacetátu a hexánu (1:3) ako elučného činidla.

Bolo získaných 5,10 g žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny (diónu) vo forme žltej tuhej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,88 (d.d., J = 4,40 a 2,50 Hz, 2H), 7,77 (d.d., J = 4,40 a 2,50 Hz, 2H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,22 - 7,19 (m, 1H), 3,85 (s, 3H).

Stupeň 19C

Príprava terc-butylesteru kyseliny 4-[5-(3-metoxifenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej

V 20 ml kyseliny octovej bolo postupne rozpustených 1,93 g (8,0 mmol) 1-(3-metoxifenyl)-2-pyridín-4-yl-etàn-1,2-diónu (získaného v rámci predchádzajúceho, opísaného stupňa 19B), 1,70 g (8,0 mmol) terc-butylesteru kyseliny 4-formylpiperidín-1-karboxylovej a 6,20 g (80,0 mmol) amóniumacetátu.

Vzniknutá reakčná zmes bola zahrievaná za refluxu pod spätným chladičom počas 2 hodín a potom bola vytemperovaná na teplotu miestnosti. Potom bola zmes naliata do 50 ml hydroxidu amónneho a zmesi ľadu a následne bola extrahovaná 3 x 125 ml etylacetátu.

Spojené organické extrakty boli vysušené s bezvodým síranom horečnatým, prefiltrované a nakoniec boli za zníženého tlaku zahustené. Výsledný produkt olejovitej konzistencie bol chromatografovaný na silikagéli, s použitím etylacetátu ako elučného činidla.

Bolo získaných 1,20 g žiadaného, v nadpise uvedeného imidazolu, vo forme látky penovitého charakteru, ktorá bola použitá ďalej bez akéhokoľvek čistenia.

Stupeň 19D

Príprava 4-[5-(3-hydroxyfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-1-metylpiperidínu

K roztoku, pripravenému rozpustením 250,0 mg (0,58 mmol) terc-butylesteru kyseliny 4-[5-(3-hydroxyfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej (získaného v rámci predchádzajúceho, opísaného stupňa 19C) v 7,0 ml tetrahydrofuránu v atmosfére argónu, bolo pridaných za stáleho miešania po kvapkách 1,70 ml 1,0 M roztoku tetrahydrohlinitanu lítneho v tetrahydrofuráne. Potom bola reakčná zmes zahrievaná za refluxu pod spätným chladičom počas 1,5-hodiny. Potom po vytemperovaní zmesi na teplotu miestnosti bolo k nej pridaných pomaly 3 ml vody a potom 5 ml etylacetátu.

Reakčná zmes bola potom filtrovaná za vákua cez papierový filter na účely odstránenia solí hliníka. Filtrát bol zriedený potom 100 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a extrahovaný 3 x 50 ml etylacetátu.

Oddelené organické vrstvy boli spojené, premyté s 50 ml soľanky a po vysušení s bezvodým síranom horečnatým boli prefiltrované a za zníženého tlaku boli zahustené.

Bolo získaných 150 mg tuhého produktu, ktorý bol rozpustený v 5 ml 30 %-ného bromovodíka (hmotnostné) v kyseline octovej. Táto zmes bola potom zahrievaná pri teplote 100°C počas 5 hodín. Po vytemperovaní na teplotu miestnosti bola zmienená zmes zalkalizovaná vodným roztokom hydroxidu sodného a vypufrovaná s vodným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného a následne bola extrahovaná 6 x 50 ml etylacetátu.

Oddelené organické extrakty boli spojené, vysušené s bezvodým síranom horečnatým, prefiltrované a nakoniec boli za zníženého tlaku zahustené. Zvyšok bol mechanicky spracovaný a vybraný s etylacetátom.

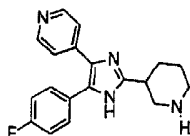
Bolo získaných 40 mg žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 8,38 (d, J = 6,10 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 6,10 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,50 Hz, 1H), 6,91 - 6,79 (m, 3H), 3,03 (d, J = 11,70 Hz, 2H), 2,84 (m, J = 11,70, 4,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,21 (d.t., J = 11,70, 2,50 Hz, 2,08 - 1,85 (m, 4H).

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca $C_{20}H_{22}N_4O \cdot 0,35H_2O \cdot 0,70 EtOAc$:
 vypočítané: C 68,06, H 7,09, N 13,92 %
 nájdené: C 67,99, H 6,89, N 13,92 %.

Príklad 20

Príprava 3-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-piperidínu



Roztok, pripravený rozpustením terc-butylesteru kyseliny 3-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej v 30 ml metanolu, bol prebublávaný za stáleho miešania počas 0,5-hodiny plynným chlorovodíkom.

Reakčná zmes bola potom za zníženého tlaku odparená a bolo získaných 1,60 g svetložltej látky, vo forme látky penovitého charakteru.

Podiel 0,20 g zmienenej penovitej látky bol zriedený s 20 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vzniknutý roztok bol extrahovaný 3 x 50 ml zmesi 1 %-ného metanolu v dichlórmetáne. Oddelené organické extrakty boli spojené a vysušené s bezvodým síranom sodným. Výsledná tuhá látka bola mechanicky spracovaná a vybraná s dietyléterom.

Bolo získaných 92,0 mg žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme svetložltej látky, práškovitého charakteru.

Teplota topenia: 252 až 254 °C.

1H -NMR (CD_3OD): δ 8,79 (d, $J = 6,80$ Hz, 2H), 8,17 (d, $J = 6,80$ Hz, 2H), 7,72 - 7,62 (m, 2H), 7,35 (t, $J = 8,50$ Hz, 2H), 3,85 - 3,42 (m, 4H), 3,25 - 3,12 (m, 1H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 2,24 - 1,90 (m, 3H).

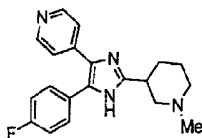
Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca $C_{19}H_{19}NF \cdot 0,25H_2O \cdot 0,15Et_2O$:

vypočítané: C 66,65, H 6,26, N 16,58 %

nájdené: C 69,56, H 6,02, N 16,58 %.

Príklad 21

Príprava 3-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-1-metyl-piperidínu



K roztoku, pripravenému rozpustením 200 mg terc-butylesteru kyseliny 3-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej v 2,0 ml tetrahydrofuránu, bolo pridaných za stáleho miešania 1,14 ml (1,14 mmol) 1M roztoku tetrahydrofuranu lítneho v tetrahydrofuráne a vzniknutá reakčná zmes bola zahrievaná za refluxu pod spätným chladičom počas 6 hodín.

Potom čo bola reakčná zmes zmiešaná s 2,0 ml vody, bola zriedená s 25 ml etylacetátu a prefiltrovaná. Filtráty boli premyté s 50 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a po oddelení bola vodná vrstva extrahovaná 2 x 30 ml dichlórmetánu. Organické vrstvy boli

spojené, vysušené s bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku boli odparené.

Výsledný zvyšok bol prekryštalizovaný z dietyléteru.

Bolo získaných 60 mg žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme belavej látky práškovitého charakteru.

Teplota topenia: 195 až 197 °C.

1H -NMR (CD_3OD): δ 8,39 (d, $J = 5,90$ Hz, 2H), 7,50 - 7,40 (m, 4H), 7,17 (t, $J = 8,80$ Hz, 2H), 3,15 - 3,04 (m, 2H), 2,85 = 2,96 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,18 = 2,00 (m, 2H), 1,90 - 1,55 (m, 4H).

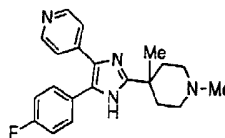
Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca $C_{24}H_{27}N_4O_2F \cdot 0,15H_2O$:

vypočítané: C 70,84, H 6,33, N 16,52 %

nájdené: C 70,93, H 6,49, N 16,15 %.

Príklad 22

Príprava 4-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-1,4-dimetyl-piperidínu



Stupeň 22A

Príprava etylesteru kyseliny N-terc-butoxykarbonylizonipekotínovej kyseliny

K roztoku, pripravenému rozpustením 5,0 g (31,80 mmol) etylesteru kyseliny izopekotínovej v 50,0 ml tetrahydrofuránu bolo pridaných za stáleho miešania 6,94 g (31,80 mmol) di-terc-butyldikarbonátu.

Vzniknutá reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti počas 2 hodín a potom bola zriedená 300 ml etylacetátu a následne bola premytá 200 ml 10 %-ného vodného roztoku hydrogensíranu draselného.

Oddelené organické fázy boli vysušené s bezvodým síranom sodným a potom boli za zníženého tlaku odparené.

Bolo získaných 9,09 g žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme svetložltej látky, olejovitej konzistencie.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 4,13 (k, $J = 7,10$ Hz, 2H), 4,08 - 3,95 (m, 2H), 2,90 - 2,75 (m, 2H), 2,48 - 2,35 (m, 1H), 1,95 - 1,70 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,25 (t, $J = 7,10$ Hz, 3H).

Stupeň 22B

Príprava etylesteru kyseliny N-terc-butoxykarbonyl-4-metylizonipekotínovej

K roztoku, pripravenému rozpustením 2,02 g (20 mmol) diizopropylamínu v 50 ml tetrahydrofuránu a vychladenému na teplotu -78 °C bolo pridaných za stáleho miešania 8,68 ml (21,70 mmol) 2,5M roztoku n-butyllítia v hexáne.

K vzniknutej reakčnej zmesi bolo potom pridaných po kvapkách 4,50 g etylesteru kyseliny N-terc-butoxykarbonylizopekotínovej (získaného v rámci predchádzajúceho, opísaného stupňa 22A) a potom ešte 2,37 g (16,70 mmol) metyljodidu a táto reakčná zmes bola následne vytemperovaná na teplotu miestnosti.

Potom bola zmes zriedená s 500 ml etylacetátu a premytá 1 x 200 ml vody, ďalej s 200 ml 10 %-ného vodného roztoku hydrogensíranu draselného a soľankou. Potom bola

zmes vysušená s bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku bola odparená.

Bolo získaných 4,76 g žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme svetložltej látky, olejovitej konzistencie.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 4,13 (k, J = 7,10 Hz, 2H), 3,85 - 3,65 (m, 2H), 3,05 - 2,88 (m, 2H), 2,10 - 1,95 (m, 1H), 1,50 - 1,10 (m, 19H).

Stupeň 22C

Príprava N-terc-butoxykarbonyl-4-metylzopekotínovej kyseliny

K roztoku, pripravenému rozpustením 4,73 g (17,40 mmol) etylesteru kyseliny N-terc-butoxykarbonyl-4-metylzopekotínovej (získaného v rámci predchádzajúceho, opísaného stupňa 22B) v 50 ml tetrahydrofuránu a 50,0 ml etanolu, bolo pridaných za stáleho miešania 50 ml 50 %-ného vodného roztoku hydroxidu sodného a vzniknutá reakčná zmes bola zahrievaná za refluxu pod spätným chladičom cez noc.

Potom bola reakčná zmes zriedená 600 ml 10 %-ného vodného roztoku hydrogensíranu draselného a 5 ml koncentrovanej kyseliny sírovej a zmes bola potom extrahovaná 2 x 250 ml etylacetátu.

Oddelené organické fázy boli spojené, premyté s 500 ml vody a soľanky a po vysušení s bezvodým síranom sodným boli za zníženého tlaku odparené. Výsledný zvyšok bol mechanicky spracovaný a vybraný zmesou dietyléteru a hexánov a následne bol prefiltrovaný.

Bolo získaných 1,12 g oranžovo sfarbeného tuhého produktu. Filtráty boli odparené a bolo získaných 2,17 g žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme oranžovej tuhej látky.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3,85 - 3,65 (m, 2H), 3,05 - 2,88 (m, 2H), 2,10 - 1,95 (m, 2H), 1,50 - 1,30 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,27 (s, 3H).

Stupeň 22D

Príprava N-terc-butoxykarbonyl-4-metyl-4-piperidín-4-metoxi-N-metylkaboxamidu

K roztoku, pripravenému zmiešaním 1,12 g (4,60 mmol) kyseliny N-terc-butoxykarbonyl-4-metyl-4-piperidínkarboxylovej (získanej v rámci predchádzajúceho, opísaného stupňa 22C) s 15 ml dichlórmetánu, bolo pridaných za stáleho miešania 0,60 g (5,0 mmol) tionylchloridu a 0,10 ml pyridínu a vzniknutá reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti počas 1 hodiny.

Potom bola reakčná zmes za zníženého tlaku odparená a výsledný zvyšok bol vybratý do 20 ml dichlórmetánu a potom pridaný za stáleho miešania k suspenzii 0,49 g (5,0 mmol) N,O-dimetylhydroxylamínu. Potom bol k reakčnej zmesi pridaný trietylamin (0,49 g, 10,10 mmol) a zmes bola miešaná pri teplote miestnosti počas 1 hodiny a potom bola zriedená so 100 ml dichlórmetánu, premytá s 50 ml vodného roztoku 10 %-ného hydrogensíranu draselného a po vysušení s bezvodým síranom sodným, bola za zníženého tlaku odparená.

Bolo získaných 1,05 g žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme oranžovej látky olejovitej konzistencie, ktorá bola použitá v ďalšom stupni 22E bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Stupeň 22E

Príprava N-terc-butoxykarbonyl-4-metyl-4-piperidínkarboxaldehydu

K roztoku, pripravenému rozpustením 0,31 g (1,10 mmol) N-terc-butoxykarbonyl-4-metyl-4-piperidín-N-metoxi-N-metylkaboxamidu (získaného v rámci predchádzajúceho, opísaného stupňa 22D) v 5 ml tetrahydrofuránu, bolo pridaných za stáleho miešania 1,10 ml (1,10 mmol) 1M roztoku tetrahydrohlinitanu lítneho v tetrahydrofuráne a vzniknutá reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti počas 0,5 hodiny.

Potom bolo k reakčnej zmesi pridaných 0,5 ml vody a potom 50 ml etylacetátu. Zmes bola potom prefiltrovaná a filtráty boli premyté s 50 ml 10 %-ného vodného roztoku hydrogensíranu draselného. Oddelené organické vrstvy boli vysušené s bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku boli odparené.

Bolo získaných 0,15 g žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme bezfarebnej látky, olejovitej konzistencie.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3,70 - 3,50 (m, 2H), 3,20 - 3,00 (m, 2H), 2,95 - 2,80 (m, 2H), 1,45 - 1,20 (m, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,04 (s, 3H).

Stupeň 22F

Príprava terc-butylesteru kyseliny 4-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-4-metyl-4-piperidín-1-karboxylovej

K roztoku, pripravenému rozpustením 0,65 g (2,0 mmol) 1-(4-fluórfenyl)-2-hydroxy-2-pyridín-4-yl-etanón-terc-butyl-dimetylsilyléteru v 10,0 ml kyseliny octovej, bolo pridaných za stáleho miešania 0,50 g (2,20 mmol) N-terc-butoxykarbonyl-4-metyl-4-piperidínkarboxaldehydu (získaného v rámci predchádzajúceho, opísaného stupňa 22E), 1,54 g (20 mmol) a amóniumacetátu a 0,73 g (4,0 mmol) octanu meďnatého. Vzniknutá reakčná zmes bola potom zahrievaná za refluxu pod spätným chladičom počas 1 hodiny.

Potom bola zmes naliata do 200 ml ľadom vychladeného, 30 %-ného vodného roztoku hydroxidu amónneho a po polhodinovom miešaní bola organická a vodná fáza oddelená a vodná fáza bola extrahovaná 2 x 200 ml etylacetátu.

Organické vrstvy boli spojené, premyté soľankou a po vysušení s bezvodým síranom sodným, boli za zníženého tlaku odparené. Výsledný zvyšok bol chromatografovaný na oxide kremičitom, s použitím zmesi 2 %-ného metanolu: dichlórmetánu, ako elučného činidla.

Frakcie, obsahujúce produkt, boli spojené a za zníženého tlaku boli odparené.

Bolo získaných 0,12 g žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme bielej látky, práškovitého charakteru.

Teplota topenia: 157 - 160 °C

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,40 (s, 2H), 7,55 - 7,40 (m, 4H), 7,25 - 7,10 (m, 2H), 3,80 - 3,68 (m, 2H), 2,40 - 2,25 (m, 2H), 1,75 - 1,55 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,39 (s, 3H).

Stupeň 22G

Príprava 4-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-1,4-dimetyl-4-piperidínu

K roztoku, pripravenému rozpustením 60 mg (0,14 mmol) terc-butylesteru kyseliny 4-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-4-metyl-4-piperidín-1-karboxylovej (získaného v rámci predchádzajúceho, opísaného stupňa 22F) v 2,0 ml tetrahydrofuránu, bolo pridaných za stáleho miešania 0,56 ml (0,56 mmol) 1M roztoku tetrahydrohlinitanu lítneho.

Vzniknutá reakčná zmes bola zahrievaná za refluxu pod spätným chladičom počas 6 hodín a po ochladení bola

zriedená s 20 ml etylacetátu a zmiešaná s 0,50 ml vody. Vzniknutá suspenzia bola prefiltrovaná a filtráty boli premyté s 20 ml vody, vysušené s bezvodým síranom sodným a potom boli za zníženého tlaku zahustené.

Výsledný tuhý produkt bol mechanicky spracovaný a vybraný s dietyléterom a prefiltrovaný.

Bolo získaných 20 mg žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme bielej látky, práškovitého charakteru.

Teplota topenia: 227 až 229 °C

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,39 (d, J = 6,10 Hz, 2H), 7,50 - 7,40 (m, 4H), 7,18 (t, J = 8,80 Hz, 2H), 2,75 - 2,62 (m, 2H), 2,46 - 2,30 (m, 5H), 2,26 (s, 3H), 1,90 - 1,75 (m, 2H), 1,36 (s, 3H).

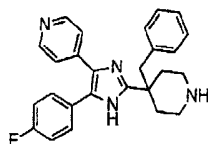
Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca C₂₁H₂₃N₄F_{0.45}H₂O_{0.10}Et₂O:

vypočítané C 70,24, H 6,86, N 15,31 %

nájdene: C 70,14, H 6,49, N 15,17 %.

Príklad 23

Príprava 4-benzyl-4-[(4-fluórfenyl)-5-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-piperidínu



Roztok, pripravený rozpustením terc-butylesteru kyseliny 4-benzyl-4-[(4-fluórfenyl)-5-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej v 10 ml etylacetátu a 2,0 ml metanolu, bol za stáleho miešania prebublávaný počas 1,25-hodín plynným chlorovodíkom.

Potom bol roztok za zníženého tlaku odparený a výsledný zvyšok bol vybraný do 30 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 30 ml etylacetátu. Oddelená vodná vrstva bola extrahovaná s 30 ml etylacetátu a spojené organické vrstvy boli premyté so soľankou, potom boli vysušené s bezvodým síranom sodným a následne boli za zníženého tlaku odparené.

Výsledný zvyšok bol chromatografovaný na oxide kremičitom s použitím zmesi 5 %-ného metanolu:chloroformu (nasýteného s amoniakom) ako elučného činidla. Čisté frakcie boli odparené (po zhromaždení) a výsledný zvyšok bol odparený zo zmesi dichlórmetánu a hexánu.

Bolo získaných 75,0 mg žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme belavej látky penovitého charakteru.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,38 (d, J = 5,60 Hz, 2H), 7,45 - 7,30 (m, 4H), 7,24 - 7,10 (m, 6H), 6,80 - 6,70 (m, 2H), 3,05 - 2,95 (m, 4H), 2,72 - 2,60 (m, 2H), 2,50 - 2,35 (m, 2H), 1,85 - 1,72 (m, 2H).

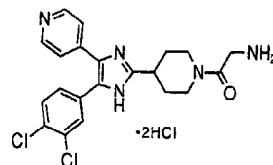
Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca C₂₆H₂₅N₄F_{0.65}H₂O_{0.25}hexány:

vypočítané: C 74,10, H 6,74, N 12,57 %

nájdene: C 74,05, H 6,52, N 12,48 %.

Príklad 24

Príprava 2-amino-1-{5-[4-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl}-etanón-dihydrochloridu



K roztoku, pripravenému rozpustením 200 mg (0,54 mmol) 4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-piperidínu v 1,0 ml N,N-dimetylformamidu, bolo pridaných za stáleho miešania 113,0 mg (0,59 mmol) N-terc.-butoxykarbonyl-glycínu, 113,0 mg (0,59 mmol) 1-etyl-3-(3-dimetyl-amino-propyl)karbodiimidu.hydrochloridu a 80,0 mg (0,59 mmol) 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu a vzniknutá reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti počas 2 hodín.

Potom bola reakčná zmes naliata do 125 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a následne bola extrahovaná 3 x 100 ml etylacetátu. Oddelené organické vrstvy boli spojené, premyté so 100 ml soľanky a po vysušení s bezvodým síranom horečnatým boli prefiltrované a za zníženého tlaku boli zahustené.

Výsledný zvyšok bol chromatografovaný na silikagéli s použitím zmesi dichlórmetán:metanol (97 : 3) ako elučného činidla. Výsledný produkt penovitého charakteru bol rozpustený v 25 ml etylacetátu a vzniknutý roztok bol po ochladení na teplotu 0 °C prebublávaný počas 30 minút plynných chlorovodíkom.

Z roztoku sa vyzrážal produkt vo forme dihydrochloridu, ktorý bol odfiltrovaný.

Bolo získaných 150 mg žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme žltej tuhej látky.

Teplota topenia: 208 až 214 °C

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,81 (d, J = 6,80 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 6,80 Hz, 2H), 7,85 (d, J 1,90 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,30 Hz, 1H), 7,51 (d.d., J = 8,30, 1,90 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,14 - 3,98 (m, 3H), 3,50 - 3,30 (m, 2H), 3,01 - 2,88 (m, 2H), 2,30 - 1,88 (m, 4H).

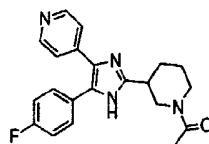
Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca C₂₁H₂₁N₅OCl₂·2HCl·2,55H₂O·0,25EtOAc:

vypočítané: C 46,26, H 5,31, N 12,26 %

nájdene: C 46,25, H 5,00, N 12,27 %.

Príklad 25

Príprava 3-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-1-acetyl-piperidínu



K roztoku, pripravenému rozpustením 0,30 g (0,76 mmol) 3-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-piperidínu.dihydrochloridu v 5,0 ml tetrahydrofuránu, bolo pridaných za stáleho miešania 0,33 g (3,30 mmol) trietylaminu a 0,18 g (2,30 mmol) acetylchloridu.

Vzniknutá reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti počas 1 hodiny a potom čo bola zriedená s 50 ml vodného 10 %-ného roztoku hydrogensíranu draselného, bola extrahovaná 2 x s 50 ml etylacetátu. Oddelené organické fázy boli spojené, premyté soľankou a po vysušení

s bezvodým síranom sodným, boli za zníženého tlaku zahustené.

Výsledný zvyšok bol chromatografovaný na oxide kremičitom, s použitím zmesi 3 %-ný metanol:dichlórmetán, ako elučného činidla. Čisté frakcie boli spojené a za zníženého tlaku boli odparené. Výsledný film bol odparený zo zmesi dichlórmetánu a hexánov.

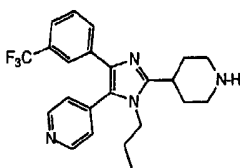
Bolo získaných 0,20 g žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme bielej látky, penovitého charakteru.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca $C_{21}H_{21}N_4O.F.0,75H_2O.0,25hexány$:

vypočítané: C 67,65, H 6,56, N 14,02 %
nájdené: C 67,72, H 6,30, N 13,91 %.

Príklad 26

Príprava 4-[1-propyl-5-pyridín-4-yl-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidínu



Stupeň 26A

Príprava 1-pyridín-4-yl-2-[3-(trifluórmetylfenyl)etanónu

K roztoku, pripravenému rozpustením 20,20 g (0,131 mol) 4,4-(dimetyloxymetyl)-pyridínu (Sheldrake Synth. Commun., 23, 1967 (1993) v tetrahydrofuráne a vychladenému na teplotu -78°C , bolo pridaných v atmosfére argónu a za stáleho miešania 55,10 ml (0,139 mol) 2,5 M roztoku n-butyllítia v hexánoch tak, že pridávanie prebiehalo po kvapkách. Potom bola vzniknutá reakčná zmes ponechaná 10 minút v pokoji a potom bol k nej pridaný po kvapkách 3-trifluórmetylbenzylchlorid (26,0 g, 0,134 mol).

Táto reakčná zmes bola potom miešaná 20 minút pri teplote -78°C , potom bola zriedená s 500 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahovaná 3 x s 250 ml etylacetátu. Spojené organické extrakty boli premyté so soľankou, vysušené s bezvodým síranom sodným a následne boli za zníženého tlaku odparené.

Výsledný zvyšok bol rozpustený v 80 ml 96 %-nej kyseliny mravčej a vzniknutý roztok bol zriedený s 20 ml vody a zahrievaný za refluxu pod spätným chladičom počas 18,0 hodín. Potom bola reakčná zmes ochladená na teplotu miestnosti a prchavé zložky boli za zníženého tlaku odstránené.

Výsledný hnedý produkt olejovitej konzistencie bol okyslený vodným roztokom hydroxidu sodného na pH 7,0 a potom s nasýteným vodným roztokom uhličitanu draselného na pH 10 a následne bol extrahovaný 3 x 200 ml etylacetátu. Oddelené organické fázy boli spojené, vysušené s bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku boli odparené.

Výsledný zvyšok bol chromatografovaný na oxide kremičitom, s použitím gradientovej elúcie, zo zmesi 20 %-ný až 65 %-ný etylacetát a hexán. Čisté frakcie boli spojené.

Bolo získaných 24,43 g žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme hnedej látky, olejovitej konzistencie.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,44 (d.d., $J = 4,40$ Hz, 1,70 Hz, 2H), 7,78 (d.d., $J = 4,40$ Hz, 1,70 Hz, 2H), 7,58 - 7,42 (m, 4H), 4,36 (s, 2H).

Stupeň 26B

Príprava 1-(pyridín-4-yl)-2-[3-(trifluórmetyl)-fenyl]etan-1,2-dión-2-oxímu

K roztoku, pripravenému rozpustením 24,43 g (92,0 mmol) 1-(pyridín-4-yl)-2-[3-(trifluórmetyl)-fenyl]etanónu (získaného v rámci predchádzajúceho, opísaného stupňa 26A) v zmesi 80 ml kyseliny octovej a 8,0 ml vody a vychladenému na teplotu 0°C , bolo pridaných za stáleho miešania 9,53 g (138,0 mmol) dusitanu sodného vo forme roztoku, pripravenému v 8,0 ml vody. Vzniknutá reakčná zmes bola potom miešaná pri teplote 0°C počas 10 minút.

Vzniknutá zrazenina bola izolovaná filtráciou za vákuu a bola premytá s 50 ml vody a potom vysušená za vákuu.

Bolo získaných 24,43 g (90 %) žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme svetložltej tuhej látky.

$^1\text{H-NMR}$: spektrami nukleárnej rezonancie bola dokázaná zmes izomérov oxímu. Singlet „d., 4,36“ produktu zo stupňa 1, už nebol prítomný.

Stupeň 26C

Príprava 4-[1-propyl-5-pyridín-4-yl-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej kyseliny benzylesteru

K roztoku, pripravenému rozpustením 24,43 g (83,0 mmol) 1-(pyridín-3-yl)-2-[3-(trifluórmetyl)-fenyl]-etan-1,2-dión-oxímu (získaného v rámci predchádzajúceho, opísaného stupňa 26B) a 26,70 g (108,0 mmol) 1-benzyl-oxykarbonyl-piperidín-4-karboxaldehydu (Amici s sp., Eur. J. Med. Chem., 26, 625 až 631 (1991) v 300 ml kyseliny octovej, bolo za stáleho miešania pridaných po kvapkách, pri teplote miestnosti 73,6 g (1,24 mol) propylamínu.

Vzniknutá reakčná zmes bola potom zahrievaná za refluxu pod spätným chladičom počas 3 hodín, potom bola ochladená na teplotu miestnosti a po zalkalizovaní na pH 8 s koncentrovaným roztokom hydroxidu amónneho s ľadom, bola extrahovaná 3 x 500 ml etylacetátu. Spojené organické vrstvy boli premyté so soľankou a po vysušení s bezvodým síranom sodným boli za zníženého tlaku zahustené.

Výsledný zvyšok bol rozpustený v 100 ml metanolu a spracovaný potom 3 x so 150 ml roztoku chloridu titanitého (10 až 20 %-ný roztok (hmotnostný)) v 20 až 30 %-nej kyseline chlorovodíkovej a následne miešaný počas 18 hodín. Potom bola reakčná zmes alkalizovaná na pH 10 pomocou nasýteného vodného roztoku uhličitanu draselného a potom bola extrahovaná 4 x s 300 ml etylacetátu.

Organické vrstvy boli spojené, premyté soľankou a po vysušení s bezvodým síranom sodným boli za zníženého tlaku odparené. Zvyšok bol chromatografovaný na oxide kremičitom s použitím gradientovej elúcie, so zmesou 30 % až 60 % etylacetát:hexán. Bol získaný žltý produkt, olejovitej konzistencie, ktorý bol prechromatografovaný na oxide kremičitom, gradientovou elúciou, s použitím zmesi 25 % až 50 % etylacetát:hexán.

Bolo získaných 10,80 g žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme svetložltej látky, olejovitej konzistencie.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,71 (d.d., $J = 4,40$ Hz, 1,60 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,44 - 7,24 (m, 10H), 5,16 (s, 2H), 4,41 - 4,30 (m, 2H), 3,78 (d.d., $J = 7,90$ Hz, 7,70 Hz, 2H), 3,04 - 2,93 (m, 2H), 2,87 (d.d.d., $J = 11,10$ Hz, 11,10 Hz, 3,80 Hz, 3,80 Hz, 1H), 2,10 - 2,05 (m, 2H), 1,93 - 1,90 (m, 2H), 1,57 - 1,47 (m, 2H), 0,80 (t, $J = 7,50$ Hz, 3H).

Stupeň 26D

Príprava 4-[1-propyl-5-pyridín-4-yl-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidínu

Suspenszia, pripravená zmiešaním 4,30 g (7,80 mmol) benzylesteru kyseliny 4-[1-propyl-5-pyridín-4-yl-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej (získaného v rámci predchádzajúceho, opísaného stupňa 26C) so 70 ml 3M roztoku kyseliny chlorovodíkovej, bola zahrievaná pri teplote 60 °C počas 3 hodín, potom bola ochladená na teplotu miestnosti a premytá 2 x 50 ml éteru.

Po oddelení organickej a vodnej fázy boli organické vrstvy zlikvidované a vodná vrstva bola zalkalizovaná na pH 10 pomocou vodného hydroxidu sodného a potom bola extrahovaná 3 x 100 ml dichlórmetánu a 100 ml etylacetátu.

Spojené organické vrstvy boli vysušené s bezvodým síranom sodným a potom boli za zníženého tlaku zahustené. Výsledný zvyšok bol chromatografovaný cez oxid kremičitý s použitím gradientovej elúcie, so zmesou dichlórmetán:metanol : hydroxid amónny (95 : 5 : 0,5 až 90 : 10 : 1,0).

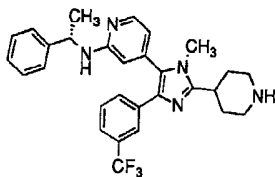
Bol získaný belavý produkt penovitého charakteru, ktorý bol prekryštalizovaný z 25 %-ného etylacetátu v hexánoch a bola získaná žiadaná, v nadpise uvedená, zlúčenina vo forme belavej tuhej látky.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,70 (d.d., J = 4,40 Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 3H), 3,78 (d.d., J = 8,10 Hz, 7,60 Hz, 2H), 3,30 - 3,26 (m, 2H), 2,89 - 2,73 (m, 3H), 2,01 - 1,88 (m, 4H), 1,51 (sextet, J = 7,60 Hz), 0,80 (t, J = 7,60 Hz, 3H).

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca C₂₃H₂₅F₃N₄·0,35H₂O: vypočítané: C 65,65, H 6,16, N 13,31 % nájdené: C 65,61, H 6,08, N 13,42 %.

Príklad 27

Príprava (S)-4-[5-(2-(1-fenyletylamino)-pyridín-4-yl)-1-metyl-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidínu



Stupeň 27A

Príprava 2-(2-fluórpyridín-4-yl)-1-(3-trifluórmetylfenyl)-etanónu

K roztoku, pripravenému v atmosfére argónu rozpustením 17,69 ml (0,135 mol) diizopropylamínu v 200 ml tetrahydrofuránu a vychladenému na teplotu -78 °C, bolo v atmosfére argónu pridaných 54 ml (0,135 mol) 2 M roztoku n-butyllítia v hexáne, nasledované po uplynutí 5 minút pridaním roztoku, pripraveného rozpustením 10 g (0,090 mol) 2-fluór-4-metylpyridínu (Lancaster Synthesis Inc.) v 20 ml tetrahydrofuránu.

Potom čo bola vzniknutá reakčná zmes miešaná pri teplote -78 °C počas 15 minút, bolo k nej pridaných 23,08 g (0,099 mol) N-metoxi-N-metyl-3-trifluórmetylbenzamidu vo forme roztoku 10 ml tetrahydrofuránu. Potom bola zmes miešaná počas 5 minút, potom vytemperovaná na teplotu

0 °C a následne bola naliata do 400 ml vody a 400 ml etylacetátu. Po oddelení vodnej z organickej vrstvy, bola vodná fáza premytá s 200 ml etylacetátu.

Etylacetátové extrakty boli spojené, vysušené s bezvodým síranom sodným, prefiltrované a potom zahustené na produkt olejovitej konzistencie, ktorý bol chromatografovaný na silikagéli, s použitím zmesi 20 %-ného etylacetátu v hexáne, ako elučného činidla.

Bolo získaných 21,60 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,25 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 5,10 Hz), 8,18 (1H, d, J = 9,30 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,80 Hz), 7,67 (1H, t = 7,80 Hz), 7,09 (1H, d, J = 5,10 Hz), 6,86 (1H, s), 4,37 (2H, s).

Stupeň 27B

Príprava 1-(2-fluórpyridín-4-yl)-2-(3-trifluórmetylfenyl)-etan-1,2-diól-1-oxímu

K zmesi, pripravej zmiešaním 10,80 g (0,038 mol) 2-(2-fluórpyridín-4-yl)-1-(3-trifluórmetylfenyl)-etanónu (získaného v rámci predchádzajúceho, opísaného stupňa 27A) s 200 ml etanolu a vychladenej na teplotu -10 °C bolo pridaných v atmosfére argónu 5 ml (0,042 mol) terc-butylnitritu, nasledované pridaním (po kvapkách, pri teplote nižšej ako -5 °C), 12,20 ml roztoku (2,5M) (0,031 mol), chlorovodíka v etanole.

Potom čo bola táto operácia dokončená, bola reakčná zmes počas 2 hodín vytemperovaná na teplotu miestnosti a potom bola za vákua zahustená, zriedená 100 ml vody a následne zalkalizovaná 200 ml nasýteného, vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného.

Potom bola reakčná zmes extrahovaná 1 x 600 ml 2 x 300 ml etylacetátu. Spojené organické vrstvy boli premyté 300 ml vody a potom 300 ml soľanky a po vysušení s bezvodým síranom sodným boli prefiltrované a zahustené.

Bolo získaných 11,40 g žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny vo forme látky olejovitej konzistencie.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (1H, d, J = 5,30 Hz), 8,24 (1H, d, J = 7,80 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,10 Hz), 7,71 (1H, t, J = 7,80 Hz), 7,40 (1H, d, J = 5,10 Hz), 7,23 (1H, s).

Stupeň 27C

Príprava benzylesteru kyseliny 4-[1-hydroxy-5-(2-fluórpyridín-4-yl)-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej

K zmesi, pripravej zmiešaním 11,40 g (0,037 mol) 1-(2-fluórpyridín-4-yl)-2-(3-trifluórmetylfenyl)-etan-1,2-diól-1-oxímu (získaného v rámci predchádzajúceho, opísaného stupňa 27B) a 9,93 g (0,040 mol) N-benzoyloxykarbonylpiperidín-4-karboxaldehydu (Amici s spolupr., Eur. J. Med. Chem., 26, 625 až 631 (1991) so 250 ml kyseliny octovej, bolo pridaných 56,29 g (0,730 mol) amóniumacetátu.

Vzniknutá reakčná zmes bola zahrievaná pri teplote 75 °C počas 1 hodiny a po ochladení bola zahustená na účely odstránenia väčšiny kyseliny octovej. Zvyšok bol naliaty do 100 ml koncentrovaného roztoku hydroxidu amónneho a 200 g ľadu a 800 ml dichlórmetánu a pH tejto zmesi bolo upravené pomocou hydroxidu amónneho na pH 8,0.

Po odstránení vrstvy dichlórmetánu bola vodná vrstva premytá 2 x 300 ml dichlórmetánu. Spojené organické fázy boli potom premyté 300 ml vody a 300 ml soľanky a po vysušení s bezvodým síranom sodným boli prefiltrované a

zahustené. Bola získaná žiadaná, v nadpise uvedená, zlúčenina vo forme látky olejovitej konzistencie, ktorá bola použitá v ďalšom stupni 27D bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Stupeň 27D

Príprava benzylesteru kyseliny 5-[5-(2-fluórpyridín-4-yl)-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej

K roztoku, pripravenému rozpustením benzylesteru kyseliny 4-[1-hydroxy-5-(2-fluórpyridín-4-yl)-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej, získaného v surovej forme v rámci predchádzajúceho opísaného stupňa 27C, v 400 ml metanolu, bolo pridaných pomaly za stáleho miešania a pri teplote 0 °C 150 ml (0,174 mmol) roztoku chloridu titanitého (15 %-ný roztok (hmotnostné) v 20 až 30 %-nej kyseline chlorovodíkovej).

Vzniknutá reakčná zmes bola potom miešaná pri teplote miestnosti počas 2 hodín. Po dokončení tejto operácie bola reakčná zmes zahustená na účely odstránenia metanolu a potom bola zmiešaná so 750 ml nasýteného, vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 1500 ml etylacetátu.

Potom čo bola zmes miešaná počas 4 hodín, bola organická vrstva odstránená a vodná fáza bola premytá 2 x 750 ml etylacetátu. Spojené organické extrakty boli premyté so 750 ml vody, potom so 750 ml soľanky a po vysušení s bezvodým síranom sodným boli zahustené na produkt olejovitej konzistencie, ktorý bol rozpustený v 10 ml etylacetátu a chromatografovaný na oxide kremičitom, s použitím zmesi 40 %-ného etylacetátu v hexáne ako elučného činidla.

Bolo získaných 14,50 g (výťažok 76 % z oxímu), žiadanej, v nadpise uvedenej, zlúčeniny (po zahutnení príslušných frakcií) vo forme žltej látky, pcnovitého charakteru. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,07 (1H, d, J = 5,10 Hz), 7,76 (1H, s), 7,70 (1H, t, J = 7,30 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,60 Hz), 7,63 (1H, d, J = 7,30 Hz), 7,38 (5H, m), 7,26 (1H, d, J = 4,50 Hz), 7,09 (1H, s), 5,14 (2H, s), 4,29 (2H, d, J = 13,40 Hz), 3,06 (3H, m), 2,04 (2H, d, J = 12,90 Hz), 1,87 (2H, m).

Stupeň 27E

Príprava benzylesteru kyseliny 4-[5-(2-fluórpyridín-4-yl)-1-metyl-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej

K roztoku, pripravenému zmiešaním 13,10 g (0,025 mmol) benzylesteru kyseliny 4-[5-(2-fluórpyridín-4-yl)-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej (získaného v rámci predchádzajúceho, opísaného stupňa 27D) so 130 ml toluénu, bolo pridaných za stáleho miešania 13,10 ml N,N-dimetylformaidu dimetylacétátu a vzniknutá reakčná zmes bola zahrievaná v atmosfére argónu pri teplote 120 °C počas 28 hodín.

Potom čo bola reakčná zmes ochladená a za vákua zahustená, bola naliata do 300 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a táto zmes bola extrahovaná s 1 litrom 2 x 300 ml etylacetátu. Spojené organické vrstvy boli premyté 300 ml vody a 300 ml soľanky a po vysušení s bezvodým síranom sodným boli za vákua zahustené na produkt olejovitej konzistencie, ktorý po rozpustení v 5 ml dichlórmetánu bol chromatografovaný na oxide kremičitom, s použitím zmesi 2 %-ného acetónu

v dichlórmetáne ako elučného činidla. Potom boli frakcie obsahujúce produkt zahustené.

Bolo získané 2,0 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,28 (1H, J = 5,10 Hz), 7,65 (1H, s), 7,51 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 7,80 Hz), 7,38 (5H, m), 7,25 (1H, d, J = 5,10 Hz), 7,09 (1H, s), 5,15 (2H, s), 4,31 (2H, d, J = 13,20 Hz), 3,31 (3H, s), 3,19 (1H, m), 3,06 (2H, s.s.), 1,97 (4H, m).

Dodatočnou elúciou uvedeného chromatografického stĺpca so zmesou 10 %-ného acetónu v dichlórmetáne bolo získaných 6,84 g (výťažok 51 %) benzylesteru kyseliny 4-[4-(2-fluórpyridín-4-yl)-1-metyl-5-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7,97 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 5,60 Hz), 7,86 (1H, d, J = 7,60 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,60 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,60 Hz), 7,28 (5H, m), 7,11 (1H, d, J = 5,40 Hz), 6,98 (1H, s), 5,15 (2H, s), 4,29 (2H, d, J = 13,40 Hz), 3,47 (3H, s), 3,17 (3H, m), 1,97 (4H, m).

Stupeň 27F

Príprava benzylesteru (S)-4-[5-(2-(1-fenyletylamino)-pyridín-4-yl)-1-metyl-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej

Zmes, pripravená zmiešaním 1,0 g (0,0019 mol) benzylesteru kyseliny 4-[5-(2-fluórpyridín-4-yl)-1-metyl-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej (získaného v rámci predchádzajúceho, opísaného stupňa 27E) a 2,39 ml (0,019 mol) S-(-)-(a)-metylbenzylamínu (99 %-ný) bola zahrievaná v atmosfére argónu pri teplote 150 °C počas 19 hodín.

Potom bola reakčná zmes ochladená a chromatografovaná na 200 g oxide kremičitého s použitím zmesi 10 %-ného acetónu v dichlórmetáne ako elučného činidla.

Bolo získaných 0,82 g žiadaného benzylesteru kyseliny (S)-4-[5-(2-(1-fenyletyl-amino)-pyridín-4-yl)-1-metyl-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7,99 (1H, d, J = 5,90 Hz), 7,66 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 7,80 Hz), 7,46 (1H, d, J = 9,30 Hz), 7,28 (1H, m), 6,44 (1H, d, J = 6,60 Hz), 6,32 (1H, s), 5,14 (2H, s), 4,80 (1H, k, J = 6,80 Hz), 4,29 (2H, d, J = 13,40 Hz), 3,38 (3H, s), 3,18 (2H, d, J = 13,20 Hz), 3,03 (3H, m), 1,95 (4H, m), 1,48 (3H, d, J = 6,80 Hz).

Stupeň 27G

Príprava (S)-4-[5-(2-(1-fenyletylamino)-pyridín-4-yl)-1-metyl-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidínu

K roztoku, pripravenému rozpustením 1,0 g (0,0016 mmol) benzylesteru kyseliny (S)-4-[5-(2-(1-fenyletylamino)-pyridín-4-yl)-1-metyl-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej (získaného v rámci predchádzajúceho opísaného stupňa 27F) v 30 ml izopropanolu, bolo pridaných za stáleho miešania v atmosfére argónu 0,40 g 10 %-ného paládia na aktívnom uhlí.

Vzniknutá reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti a tlaku vodíka 0,101 MPa počas 10 hodín a potom bola v atmosfére argónu prefiltrovaná a filtračný koláč s katalyzátorom bol premytý so 100 ml izopropanolu.

Spojené filtráty boli zahustené až na produkt olejovitej konzistencie, ktorý bol chromatografovaný na oxide kremi-

čítom s použitím zmesi dichlórmetán:metanol:hydroxid amónny (90 : 10 : 1,0) ako elučného činidla. Po zahustení frakcií, obsahujúcich žiadaný produkt, bolo získaných 0,69 g v nadpise uvedenej zlúčeniny.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 7,98 (1H, d, $J = 5,40$ Hz), 7,69 (1H, s), 7,49 (1H, d, $J = 7,60$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 7,80$ Hz), 7,36 (1H, t, $J = 7,80$ Hz), 7,29 (5H, m), 6,45 (1H, d, $J = 6,80$ Hz), 6,32 (1H, s), 4,80 (1H, k, $J = 6,80$ Hz), 3,38 (3H, s), 3,18 (2H, d, $J = 13,20$ Hz), 3,04 (1H, m), 2,77 (2H, m), 1,90 (4H, m), 1,48 (3H, d, $J = 6,80$ Hz).

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{F}_3 \cdot 0,50\text{H}_2\text{O} + 0,15\text{hexánov}$:
vypočítané: V 68,08, H 6,32, 13,28 %
nájdené: C 68,04, H 6,35, 13,20 %

Biologické skúšky

Schopnosť zlúčenín podľa vynálezu spôsobiť inhibíciu zhubných nádorov je možné dokázať nasledujúcimi skúškami.

Skúška na kinázu Raf

Účinnosť kinázy Raf in vivo sa meria na základe fosforylácie jej fyziologického substrátu MER (kináza Ma/ERK). Fosforylovaná MEK sa prichytí na membráne filtra a uložený radioaktívne značený fosfát sa stanoví kvantitatívne pomocou scintilačného počítacza.

Materiály

Aktivovaná Raf

Produkuje sa v hmyzích bunkách Sf9, súčasne infikovaný tromi rôznymi baculovírusmi, pri ktorých dochádza k expresii Raf, značenej pomocou epitopov v prítomnosti aktivátorov Val¹²-H-Ras a Lck, uložených po smere exprese. Sekvencia epitopov Glu-Tyr-Met-pro-Met-Glu („Glu-Glu“) sa spojí s karboxylovým koncom c-Raf s plnou dĺžkou.

MEK

Katalyticky inaktívny MEK je možné získať z buniek Sf9, infikovaných baculovírusom, pri ktorom dochádza k expresii MEK s označením pomocou epitópu s mutáciou lyzínu⁹⁷ na alanín (K97A). Sekvencia epitópu Glu-Tyr-Met-Pro-Met-Glu („Glu-Glu“) bola naviazaná na aminoterminálny koniec MEK1 s plnou dĺžkou.

Protilátka proti „Glu-Glu“

Bunková línia hybridómu, pri ktorej dochádza k expresii protilátky, špecifickej pre epitóp „Glu-Glu“ bola získaná od Gernot Walter, UCSD. Bunkový materiál bol vypestovaný a protilátky boli čistené podľa publikácie Grussenmeyer a ďalší, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 82, str. 7952 až 7954, 1985.

Pufer pre náplň stĺpca

20 mM Tris s pH 8, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10 mM MgCl_2 , 2 mM DTT, 0,4 mM AEBF, 0,1 % n-oktylglyukopyranozidu a 1 nM kyseliny okadeovej a 10 mg/ml každej zo zlúčenín zo skupiny benzamidín, leupeptín, pepstatín a aprotinín (všetko Sigma).

5x reakčný pufer

125 mM HEPES s pH 8,0, 25 mM MgCl_2 , 5 mM EDTA, 5 mM Na_3VO_4 a 100 mg/ml BSA.

Pufer na riedenie enzýmu

25 mM HEPES s pH 8,0, 1 mM EDTA, 1 mM Na_3VO_4 a 400 mg/ml BSA.

Roztok na zastavenie reakcie

100 mM EDTA a 80 mM pyrofosfátu sodného.

Filtračné dosky

Millipore Multiscreen č. SE3MO78E3, Immobilon-P (PVDF).

Metóda

A. Čistenie bielkoviny

1. Hmyzie bunky Sf9 sa infikujú baculovírusom a potom sa pestujú podľa publikácie Williams a ďalší, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 89, str. 2922 až 2926, 1992.

2. Všetky nasledujúce stupne sa vykonávajú v ľade alebo pri teplote 4 °C. Bunkový materiál sa usadí miernym odstredením a usadenina sa rozruší ultrazvukom v pufrí pre náplň stĺpca. Rozrušený materiál sa potom odstredí 20 minút pri 17000 g a potom sa prefiltruje cez filter s priemerom otvorov 0,22 mm.

3. Bielkoviny, značené pomocou epitopov sa čistia chromatografiou na stĺpci pre afinitnú chromatografiu GammaBind Plus (Pharmacia) s naviazanou protilátkou proti „Glu-Glu“. Bielkoviny sa nanesú na vrchol stĺpca, potom sa stĺpec premyje dvoma objemami pufru pre náplň a potom sa uskutočňuje elúcia s použitím 50 mg/ml peptidového antigénu Glu-Tyr-Met-Pro-Met-Glu v pufrí pre náplň stĺpca.

B. Skúška na kinázu Raf

1. 10 ml inhibítora alebo kontroly sa pridá v 10 % DMSO k skúmanej vzorke na platni.

2. Pridá sa 30 ml reakčnej zmesi, obsahujúcej 10 ml 5x reakčného pufru, 0,5 ml 1 mM ^{32}P -g-ATP (20 mCi/ml), 0,5 ml MEK (2,5 mg/ml) a 1 ml 50 mM beta-merkaptotetanolu.

3. Reakcia sa začne pridaním 10 ml pufru na riedenie enzýmu s obsahom 1 mM DTT a empiricky sa stanoví množstvo aktivovanej kinázy Raf, ktorej pôsobením dochádza k lineárnemu priebehu reakcie.

4. Zložky sa premiešajú a inkubujú 90 minút pri teplote miestnosti.

5. Reakcia sa zastaví pridaním 50 ml roztoku na zastavenie reakcie.

6. Filtračná doska sa vopred zvlhčí 70 % etanolom a opláchne sa vodou.

7. Podiely po 90 ml sa prenásu po ukončení reakcie na filtračnú dosku.

8. Po filtrácii za odsávania sa doska premyje 4 x 200 ml vody.

9. Pridá sa 50 ml scintilačnej kvapaliny, doska sa uzavrie do tesného obalu a radioaktivita sa počíta pomocou scintilačného počítacza Packard TopCount.

Skúška na fosforyláciu kinázy Map

Inhibícia účinnosti kinázy Raf sa meria na neporušených bunkách stanovením stavu fosforylácie kinázy Map v ľudských epiteliálnych bunkách C-33a, stimulovaných TPA. Fosforylovaná kináza Map sa stanoví metódou Western blot s použitím protilátky proti fosforylovanej kináze Map.

Materiály

Ľudské epiteliálne bunky C33a

Bunková línia C33a bola získaná zo zbierky kultúr ATCC, č. v katalógu H TB31^o, kultúra sa udržiava v prostredí DMEM (Mediatech) + 10 % fetálneho hovädzieho séra + 1 % penicilínu (streptomycínu (Gibco) podľa priložených inštrukcií.

Protilátka proti fosforylovej kináze MAP

Polyklonálna protilátka kráľika proti fosforylovej kináze MAP sa bežne dodáva (New England Biolabs, Beverly MA).

Sekundárna protilátka

Kunjugát alkalického fosfatázu a protilátky proti králičiemu tkanivu sa taktiež dodáva (New England Biolabs).

Akrylamidový gél

Pre elektroforézu sa použijú 10 %-né bis-akrylamidové gély (Novex).

Blokovací pufer

Jedenkrát fyziologický roztok s fosfátovým pufrom, 0,1 % Tween-20, s 5 % netučného sušeného mlieka.

Pufer na riedenie protilátok

Jedenkrát fyziologický roztok s fosfátovým pufrom, 0,05 % Tween-20, 5 % sérového albumínu hovädzieho dobytky.

Substrát pre alkalickú fosfatázu

Bol použitý chemiluminiscenčný substrát pre alkalickú fosfatázu CDP-StarTM (New England Biolabs).

Pufer na uskutočňovanie skúšky

Bol použitý 0,1M dietanol amín s obsahom 1 mM chlóridu horečnatého.

Postup

1. Bunky C33a sa pestujú na platniach s 24 vyhlbeniami až do vytvorenia súvislej vrstvy a potom sa ponechajú 24 hodín v prostredí DMEM + 0,5 % séra, spracovaného pôsobením aktívneho uhlia.

2. Do každého vyhlbenia sa pridá skúmaná látka, rozpustená v DMSO v koncentrácii 100x.

3. Po ďalšej hodine sa pridá TPA (po rozpustení v DMSO v koncentrácii 1000x) do konečnej koncentrácie 100 ng/ml.

4. Po ďalších 20 minútach sa zo všetkých vyhlbení odstráni obsiahnuté prostredie a do každého vyhlbenia sa pridá 100 mikrolitrov vriaceho redukujúceho pufru Laem mLi pre vzorku. Obsah sa premieša a rozrušené bunky sa prenású do skúmavky pre mikroodstredivku z plastickej hmoty s obsahom 1,5 ml. Každý lyzát sa potom 10 sekúnd spracováva ultrazvukom a uloží na 5 až 10 minút do vriaceho vodného kúpeľa. Potom sa 15 mikrolitrov každej vzorky nanesie na 10 %-ný polyakrylamidový gél Laem mLi (Novex) a uskutoční sa elektroforéza podľa inštrukcií, dodaných výrobcom.

5. Bielkoviny v géli sa podrobia elektroblotu na membránu PVDF, ktorá sa potom opláchne v PBS a blokuje blokovacím pufrom pri teplote miestnosti počas približne 1 hodiny.

6. Membrána PVDF sa potom opláchne v PBS. S membránou PVDF sa potom inkubuje cez noc pri teplote 4 °C a za opatrného miešania protilátka proti fosforylovej MapK, zriadená pufrom na riedenie protilátky približne v pomere 1 : 500.

7. Membrána PVDF sa 3 x 5 minút oplachuje blokovacím pufrom a potom sa inkubuje sekundárnou protilátkou, zriadenou pufrom na riedenie protilátky v pomere približne 1 : 1000 pri teplote miestnosti počas jednej hodiny za opatrného miešania.

8. Membrána PVDF sa 5 x 5 minút oplachuje blokovacím pufrom a potom sa inkubuje s chemiluminiscenčným susbtrátom pre alkalickú fosfatázu, rozpustením v pufru na uskutočnenie skúšok, inkubácia trvá približne 5 minút. Potom sa membrána opláchne, zabali sa do plastickej hmoty a uloží sa rtg-film na jeho expozíciu a tým aj detekciu blotovaných bielkovín.

Schopnosť zlúčenín podľa výsledku inhibovať syntézu alebo účinnosť cytokínov je možné dokázať pri použití nasledujúcich skúšok, uskutočňovaných *in vitro*.

Produkcia cytokínov, sprostredkovaná lipopolysacharidmi

Ľudské periférne mononukleárne bunky PBMC sa izolujú z čerstvo odobratej ľudskej krvi spôsobom podľa publikácie Chin a Kostura, J. Immunol., 151, 5574 až 5585, 1993. Všetka krv sa odoberie sterilným spôsobom zo žily do injekčnej striekačky s objemom 60 ml, opatrenej povlakom 1,0 ml sodnej soli heparínu (Upjohn, 1000 jednotiek/ml) v riedení 1 : 1 v Hanksovom vyváženom soľnom roztoku (Gibco). Z PBMC sa oddelia červené krvinky odstredením v separačnom prostredí pre lymfocyty (Ficoll-Hypaque). Izolované PBMC sa trikrát premyjú Hanksovým vyváženým soľným roztokom a potom sa uvedú do suspenzie do konečnej koncentrácie 2×10^6 buniek/ml v prostredí RPMI, obsahujúcom 10 % čerstvého autológneho ľudského séra, 10 jednotiek/ml penicilín/streptomycín a 0,05 % DMSO. Potom sa k bunkovému materiálu pridá lipopolysacharid zo Salmonelly typ Re545 (Sigma Chemicals) do konečnej koncentrácie 100 ng/ml. Podiely 0,1 ml bunkovej suspenzie sa rýchlo rozdelia do každého vyhlbenia platne s 96 vyhlbeninami, každé vyhlbenie obsahuje 0,1 ml skúmanej látky v príslušnom riedení, platne sa potom inkubujú 24 hodín pri teplote 37 °C v atmosfére s 5 % oxidu uhličitého. Na konci tejto doby sa supernatanty bunkových kultúr skúmajú na produkciu IL-1b, TNF- α , IL-6 a PGE₂ pri použití špecifickej skúšky ELISA.

Produkcia cytokínu, sprostredkovaná IL-1

Mononukleárne bunky z ľudskej periférnej krvi sa izolujú z čerstvo odobratej krvi podľa publikácie Chin a Kostura, J. Immunol., 151, 5574 až 5585, 1993. Postupuje sa tak, že sa celá krv odoberie sterilným spôsobom zo žily do injekčnej striekačky s objemom 60 ml, opatrenej povlakom 1,0 ml sodnej soli heparínu (Upjohn, 1000 jednotiek/ml) v riedení 1 : 1 v Hanksovom vyváženom soľnom roztoku (Gibco). Z PBMC sa oddelia červené krvinky odstredením v separačnom prostredí pre lymfocyty (Ficoll-Hypaque). Izolované PBMC sa trikrát premyjú Hanksovým vyváženým soľným roztokom a potom sa uvedú do suspenzie do konečnej koncentrácie 2×10^6 buniek/ml v prostredí RPMI, obsahujúcom 10 % čerstvého autológneho ľudského séra, 10 jednotiek/ml penicilín/streptomycín a 0,05 % DMSO. Potom sa k bunkovému materiálu pridá rekombinantný ľudský IL-1b, bez endotoxínu do konečnej koncentrácie 50 pM. Potom sa podiely 0,1 ml buniek rýchlo rozdelia do každého vyhlbenia platne s 96 vyhlbeninami, každé vyhlbenie obsahuje 0,1 ml skúmanej látky v príslušnom riedení, platne sa potom inkubujú 24 hodín pri teplote 37 °C v atmosfére s 5 % oxidu uhličitého. Na konci tejto doby sa supernatanty kultúr podrobia skúškam na syntézu TNF- α , IL-6 a PGE₂ s použitím špecifického postupu ELISA.

Stanovenie IL-1b, TNF- α , IL-6 a produkcie prostanooidov v PBMC po stimulácii pôsobením LPS alebo IL-1

IL-1b ELISA

Ľudský IL-1b je možné dokázať v supernatantoch bun-
kových kultúr krvných buniek pomocou nasledujúcej špeci-
fickej skúšky ELISA. Použijú sa platne z plastickej hmoty s
96 vyhlbeninami, Immulon 43, (Dynatech), platne sa
12 hodín pri teplote 4 °C potáhujú 1 mg/ml myšej protilát-
ky proti ľudskému IL-1b, ide o monoklonálnu protilátku,
čistenú afinitnou chromatografiou s použitím bielkoviny A
(protilátka sa dodáva ako prostriedok, získaný z ascitu,
LAO Enterprize, Gaithersburg, Maryland), na riedenie pro-
tilátky sa použije Dublecov fyziologický roztok
s fosfátovým pufrum (MgCl₂, CaCl₂). Platne sa opláchnu s
použitím PBS-Tween (Kirkegaard and Perry) a potom sa
blokujú s použitím 1% BSA a blokovacieho roztoku (Kire-
gaard a Perry) počas 60 minút pri teplote miestnosti
s následným opláchnutím PBS-Tween. Štandardy IL-1b sa
pripravujú z čisteného rekombinantného IL-1b, získaného z
E. coli. Najvyššia koncentrácia je 10 ng/ml, potom sa mate-
riál 11x zriedi, vždy dvojnásobne. Na detekciu IL-1b zo
supernatantu bunkovej kultúry alebo krvnej plazmy sa pri-
dá 10 až 25 ml supernatantu do každého vyhlbenia
s obsahom 75 až 90 ml PBS-Tween. Vzorky sa inkubujú
pri teplote miestnosti 2 hodiny, potom sa opláchnu PBS-
-Tween na automatickom oplachovacom zariadení (Den-
nly). Potom sa pridá králičie polyklonálne antisérum proti
ľudskému IL-1b v riedení 1 : 500 v PBS-Tween a platne sa
inkubujú ešte 1 hodinu pri teplote miestnosti, potom sa 6 x
opláchnu pri použití PBS-Tween. Detekcia viazanej králič-
ej protilátky IgG proti IL-1b sa uskutočňuje s použitím
konjugátu fragmentu Fab' kozej protilátky proti králičiemu
IgG a peroxidázy z chrenu (Accurate Scientific) v riedení
1 : 10000 v PBS-Tween. Aktivita peroxidázy sa stanoví s
použitím skúšobného balíčka so substrátom pre peroxidázu
TMB (Kirkegaard a Perry), intenzita zafarbenia na platni s
96 vyhlbeninami sa stanoví kvantitatívne pomocou spektro-
fotometra (Molecular Devices), ktorý sa nastaví na absor-
banciu pri 450 nm. Vzorky sa vyhodnocujú s použitím
štandardnej krivky v závislosti absorbanie od koncentrá-
cie. Na úpravu údajov a na získanie koncentrácie nezná-
mych látok sa zvyčajne použije logistická analýza
s použitím štyroch parametrov.

TNF- α ELISA

Platne z plastu s 96 vyhlbeninami Immulon 4 (Dyna-
tech) sa opatria povlakom s použitím 0,5 mg/ml roztoku
myšej monoklonálnej protilátky proti ľudskému TNF- α .
Ako sekundárna protilátka sa použije polyklonálne králičie
sérum proti ľudskému TNF- α v riedení 1 : 25000 (Genzy-
me). Všetky ďalšie stupne sú totožné so stupňami, opísan-
ými pre IL-1b. Štandardy sa pripravujú v PBS-Tween +
+ 10 % FBS alebo HS. Najvyššia koncentrácia je 20 ng/ml
TNF- α , potom sa pripraví ešte jedenásť sériových riedení
vždy na polovičnú koncentráciu.

IL-6 ELISA

Množstvo uvoľneného ľudského IL-6 je taktiež možné
stanoviť špecifickou skúškou ELISA podľa publikácie
Chin a Kostura. Platne ELISA (Dynatech) sa opatria povla-
kom myšej monoklonálnej protilátky proti ľudskému IL-6,
zriedenej na 0,5 mg/ml v PBS. Sekundárna protilátka, krá-
ličie polyklonálne antisérum proti ľudskému IL-6 sa zriedi
pomocou PBS-Tween až na pomer 1 : 5000. Ďalej sa po-
stupuje rovnako ako v prípade IL-1b. Štandardy sa pripra-
vujú v PBS-Tween + 10 % FBS alebo HS. Počiatočná kon-

centrácia je 50 ng/ml IL-6, pripraví sa ešte jedenásť sério-
vých riedení vždy na polovičnú koncentráciu.

Produkcia PGE₂

Prostaglandín E₂ je možné dokázať v supernatantoch
bunkovej kultúry PBMC, stimulovaných LPS alebo IL-1
pri použití bežne dodávaného balíčka na uskutočnenie en-
zymatickej skúšky. Použije sa balíček Cayman Chemical,
číslo v katalógu 514 010 a postupuje sa podľa návodu vý-
robcu.

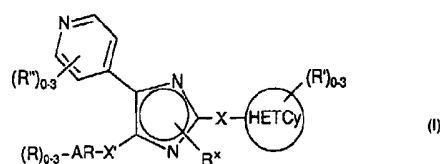
Interleukín 8, IL-8

Zlúčeniny podľa vynálezu je možné sledovať aj pokiaľ
ide o ich inhibičný účinok na IL-8, ako bude ďalej uvedené.
Postupuje sa tak, že sa endoteliálne bunky ľudského pu-
počníka, HUVEC (Cell Systems, Kirland, WA) udržiavajú
v živnom prostredí, doplnenom 15 % fetálneho séra hovä-
dzieho dobytky a 1 % CS-HBGF (α -FGF a hepatín). Bun-
kový materiál sa dvadsaťkrát zriedi a potom sa vždy
250 mikrolitrov uloží do každého vyhlbenia platne s
96 vyhlbeninami, opatrenej povlakom želatíny. Pred pou-
žitím platne sa živné prostredie nahradí 200 mikrolitrami
čerstvého prostredia. Potom sa pridá pufer alebo skúmaná
látka vždy 25 mikrolitrov v príslušnej koncentrácii, pre
každú koncentráciu sa použijú štyri vyhlbenia a platne sa
inkubujú 6 hodín vo vlhkom inkubátore pri teplote 37 °C
v atmosfére s 5 % oxidu uhličitého. Na konci inkubácie sa
supernatant odstráni a podrobí sa skúškam na koncentráciu
IL-8, pri použití skúšobného balíčka IL-6 ELISA (R a D
systems, Minneapolis, MN). Všetky údaje sú uvedené ako
priemerné hodnoty ng/ml v závislosti od štandardnej kriv-
ky. Hodnoty IC₅₀ boli zistené nelineárnou regresnou analý-
zou.

Pri použití skúšky na kinázu Raf sa hodnoty IC₅₀ pohy-
bujú v rozmedzí 0,001 až 1,5 mM.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca (I)



a ich farmaceuticky prijateľné soli, v ktorých
nesubstituovaný alebo substituovaný AR znamená aroma-
tickú skupinu, obsahujúcu 6 až 10 atómov,
X a X' nezávisle znamenajú skupinu -(CH₂)_m-Y-(CH₂)_n,
kde m a n znamenajú celé čísla 0 až 4, pričom súčet týchto
hodnôt je v rozmedzí 0 až 6,
Y znamená priamu chemickú väzbu, atóm kyslíka, S(O)_y,
kde y znamená 0, 1 alebo 2, skupinu NRq' v ďalej uvede-
nom význame, C(O), OC(O), C(O)O, SO_xNRq', kde x
znamená 1 alebo 2 a Rq' má ďalej uvedený význam,
NRq'SO_x, C(O)NRq' alebo NRq'C(O),



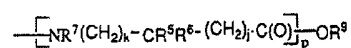
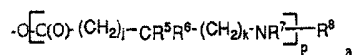
znamená nearomatický heterocyklický zvyšok so
4 až 10 členmi,

obsahujúci aspoň 1 atóm dusíka a prípadne obsahujúci 1 až
2 ďalšie atómy dusíka a až 1 atóm kyslíka alebo síry,

R^a znamená atóm vodíka, alkyl(Rq)₃, O-alkyl(Rq)₃ alebo C(O)-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R a R^c nezávisle znamenajú atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkyl(Rq)₃, O-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, CN, CONH₂, CONH-alkyl(Rq)₃, CON-(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, NH₂, NH-alkyl(Rq)₃, N(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, CO₂H, CO₂-alkyl(Rq)₃, C(O)-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, aryl(Rq)₃, heteroaryl(Rq)₃, CF₃, SH, NO₂, SO₂-alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde y má uvedený význam, SO₂NH₂, SO₂NH-alkyl(Rq)₃, SO₂N(alkyl(Rq)₃)₂, NHSO₂-alkyl(Rq)₃, vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylových častiach, NHSO₂-aryl(Rq)₃, NHSO₂-heteroaryl(Rq)₃, N(Rq')C(O)-alkyl(Rq)₃, NRq'C(O)NH-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkenyl(Rq)₂₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti a alkynyl(Rq)₁₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkynylovej časti,

R' nezávisle znamená hydroxyskupinu, alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, O-alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, O-cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, heterocyklyl(Rq)₃, CN, NH(Rq'), NH-alkyl(Rq)₃, N(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylových častiach, NH-cykloalkyl(Rq)₃, N(cykloalkyl(Rq)₃)₂ vždy s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylových častiach, CF₃, SH, NO₂, alkenyl(Rq)₂₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti, aryl(Rq)₃, heteroaryl(Rq)₃, alkynyl(Rq)₁₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkynylovej časti, -OC(O)-cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, SO₂NH₂, SO₂NH-alkyl(Rq)₃, SO₂N(alkyl(Rq)₃)₂, NHSO₂-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NHSO₂aryl(Rq)₃, NHSO₂-heteroaryl(Rq)₃, -OC(O)heterocyklyl(Rq)₃, N(Rq')C(O)-alkyl(Rq)₃, NRq'C(O)NH(alkyl(Rq)₃), -OC(O)-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, -OC(O)aryl(Rq)₃, -OC(O)heteroaryl(Rq)₃, -C(=NRq')NH₂, -C(=NRq')NH-alkyl(Rq)₃, -C(=NRq')N(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CONH₂, CONH-alkyl(Rq)₃, CON-(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CONH-cykloalkyl(Rq)₃, CON(cykloalkyl(Rq)₃)₂ vždy s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, CO₂H, CO₂-alkyl(Rq)₃, C(O)-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CO₂-cykloalkyl(Rq)₃, C(O)-cykloalkyl(Rq)₃ vždy s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, -[C(O)(CH₂)_k]-CR⁵R⁶-(CH₂)_k-NR⁷]_p-R⁸, -NR⁷]_p-R⁸, -C(O)-cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, -C(O)heterocyklyl(Rq)₃, -CON-[alkyl(Rq)₃][cykloalkyl(Rq)₃] s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, -C(O)aryl(Rq)₃, -C(O)heteroaryl(Rq)₃,



j a k nezávisle znamenajú celé čísla 0 až 3,

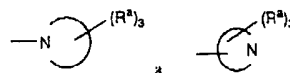
R⁵ a R⁶ nezávisle znamenajú atóm vodíka, aryl, alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo znamená skupina CR⁵R⁶ cykloalkyl alebo heterocyklickú skupinu s 3, 4, 5 alebo 6 atómami uhlíka, aryl alebo heteroaryl,

p znamená celé číslo 1, 2 alebo 3 za predpokladu, že v prípade, že p = 1, znamená CR⁵R⁶ cykloalkyl alebo heterocyklickú skupinu s 3, 4, 5 alebo 6 členmi, aryl alebo heteroaryl a najmenej jeden zo symbolov j a k znamená celé číslo 1, 2 alebo 3,

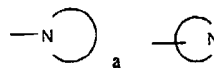
R⁷ a R⁸ nezávisle znamenajú atóm vodíka, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka alebo aryl,

R⁹ znamená atóm vodíka, negatívny náboj, vyvážený pozitívne nabitou skupinou alebo ochrannú skupinu,

Rq znamená Rq', CN, CO₂H, CO₂-alkyl, C(O)-alkyl vždy s 1 až 4 atómami uhlíka, NH(Rq'), aryl(R^a), heteroaryl(R^a), NH-alkyl, N(alkyl)₂ vždy s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, CONH₂, SH, S(O)_y-alkyl(R^a), C(O)NH-alkyl(R^a), C(O)N(alkyl(R^a))₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NHC(NH)NH₂, -heteroalkyl(R^a), -NHC(O)NH₂,



kde



nezávisle znamenajú mono- alebo bicyklický kruhový systém, nearomatický alebo čiastočne aromatický a obsahujúci 5 až 10 atómov v kruhu, z ktorých 1 až 4 znamenajú atóm dusíka a až jeden z týchto atómov je atóm kyslíka alebo skupina S(O)_y, kde y znamená 0, 1 alebo 2 a prípadne obsahuje kruh 1 až 2 karbonylové skupiny,

R^a nezávisle znamenajú atóm vodíka, alkyl, O-alkyl vždy s 1 až 6 atómami uhlíka, aralkyl, substituovaný aralkyl, heteroaralkyl, substituovaný heteroaralkyl, aralkoxyskupinu, substituovanú aralkoxyskupinu, atóm halogénu, hydroxyskupinu, CN, CONH₂, CONH-alkyl, CON(alkyl)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CO₂H, CO₂-alkyl, C(O)-alkyl vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, fenylyl, CF₃, SH, NO₂, SO₂-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, v ktorom y má uvedený význam, SO₂NH₂, SO₂NH-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, NHSO₂-(substituovaný aryl), NHSO₂-(substituovaný heteroaryl), NHSO₂-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, NHSO₂-aryl, NHSO₂-heteroaryl, NH₂, NH-alkyl, N(alkyl)₂, NHC(O)-alkyl, NHC(O)NH-alkyl vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylových častiach, alkenyl alebo alkynyl vždy s 2 až 4 atómami uhlíka,

Rq' znamená atóm vodíka, OH, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, -O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, aryl alebo C(O)-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka a

Rq'' znamená atóm vodíka, OH alebo O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka.

2. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých je prítomný jeden symbol R^a alebo sú prítomné dva tieto symboly, ktoré sa nezávisle volia zo skupiny NH₂, NH-alkyl(Rq)₃, N(alkyl)₂, N(Rq')C(O)-alkyl(Rq)₃ alebo NRq'C(O)NH-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylových častiach.

3. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých AR znamená fenylový kruh, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou alebo dvoma skupinami R.

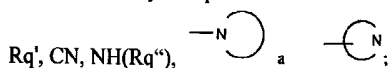
4. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca (I) podľa nároku 3, v ktorých AR znamená fenylyl substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi R zo skupiny hydroxylová skupina, atómu halogénu, alkyl(Rq)₃, O-alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NH₂, CF₃ a NO₂.

5. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca (I) podľa nároku 4, v ktorých každé R znamená atóm halogénu, hydroxyskupinu alebo CF_3 .

6. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých HETCý znamená 5 až 6-členný nearomatický heterocyklický kruh, obsahujúci 1 až 2 atómy dusíka.

7. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých každý zo symbolov R' sa volí zo skupiny alkyl(Rq)₃, O-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylvej časti, CN a NO₂.

8. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých Rq znamená



Rq' znamená vodík, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, hydroxyskupinu alebo aryl,

Rq'' znamená H alebo OH,

znamená bicyklickú, čiastočne aromatickú skupinu, a to ftalidyl alebo sacharinyl a

znamená piperidínyl.

9. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých každý zo symbolov R' môže znamenať niektorú zo skupín -OC(O)-cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylvej časti, -OC(O)heterocyklyl(Rq)₃, N(Rq')C(O)-alkyl(Rq)₃, -N(Rq')C(O)NH-alkyl(Rq)₃, -OC(O)-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylvej časti, -OC(O)aryl(Rq)₃, -OC(O)heteroaryl(Rq)₃, -O[C(O)(CH₂)_j-CR⁵R⁶-(CH₂)_k-NR⁷]_pR⁸ a -[NR⁷-(CH₂)_k-CR⁵R⁶-(CH₂)_k-C(O)]_p-OR⁹.

10. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca (I) podľa nároku 9, v ktorých

Rq znamená H, alkyl alebo O-alkyl vždy s 1 až 4 atómami uhlíka,

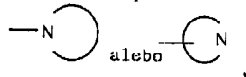
Rq'' znamená atóm vodíka alebo O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka,

p znamená 1 alebo 2, a v prípade, že p = 1, potom j = 1 a k = 0, 1 alebo 2 a v prípade, že p = 2, potom j = 0 alebo 1 a k = 0, 1 alebo 2,

R⁵ a R⁶ znamenajú vodík alebo alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylvej časti alebo jeden zo symbolov R⁵ a R⁶ znamená aryl a druhý znamená atóm vodíka alebo alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylvej časti, R⁷ a R⁸ znamenajú atóm vodíka alebo alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylvej časti a R⁹ znamená atóm vodíka.

11. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých sa každý zo symbolov R' volí zo skupiny CONH₂, CONH-alkyl(Rq)₃, CON(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylvej časti, CONH-cykloalkyl(Rq)₃, CON(cykloalkyl(Rq)₃)₂ vždy s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylvej časti, CO₂H, CO₂-alkyl(Rq)₃, C(O)-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylvej časti, CO₂-cykloalkyl(Rq)₃, C(O)-cykloalkyl(Rq)₃ vždy s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylvej časti, -[C(O)(CH₂)_j-CR⁵R⁶-(CH₂)_k-NR⁷]_pR⁸, -C(O)-cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylvej časti, -C(O)heterocyklyl(Rq)₃, CON[alkyl(Rq)₃][cykloalkyl(Rq)₃] s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylvej a s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylvej časti, C(O)aryl(Rq)₃ a C(O)-heteroaryl(Rq)₃ a p znamená celé číslo 1, 2 alebo 3, všetky ostatné symboly majú uvedený význam.

12. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých jednotlivé symboly R' nezávisle znamenajú CONH₂, CONH-alkyl(Rq)₃, CON(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylvej časti, CO₂H, CO₂-alkyl(Rq)₃, C(O)-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylvej časti, -[C(O)(CH₂)_j-CR⁵R⁶-(CH₂)_k-NR⁷]_pR⁸, C(O)aryl(Rq)₃ a C(O)heteroaryl(Rq)₃, Rq znamená Rq', CN alebo skupinu



Rq' znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu OH alebo aryl,

znamená bicyklickú, čiastočne aromatickú skupinu a to ftalidyl alebo sacharinyl a

znamená piperidínyl.

13. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca (I) podľa nároku 12, v ktorých

R' sa volí zo skupiny CONH₂, CO₂H, CO₂-alkyl(Rq)₃, C(O)-alkyl(Rq)₃ a -[C(O)(CH₂)_j-CR⁵R⁶-(CH₂)_k-NR⁷]_pR⁸, vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylvej časti,

Rq znamená vodík, alkyl alebo O-alkyl vždy s 1 až 4 atómami uhlíka,

p znamená 1,

j znamená 0 alebo 1,

k znamená 0, 1 alebo 2,

R⁷ a R⁸ výhodne nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylvej časti.

14. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých R^x znamená atóm vodíka alebo alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylvej časti.

15. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých X' znamená priamu chemickú väzbu.

16. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých X znamená skupinu -(CH₂)_m-Y-(CH₂)_n, Y znamená priamu chemickú väzbu, atóm kyslíka alebo síry, alebo skupinu C(O), m znamená 0 alebo 1 a n znamená 0 alebo 1.

17. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých symbol X znamená priamu chemickú väzbu.

18. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých

AR znamená fenyl alebo naftyl,

X a X' znamenajú -(CH₂)_m-Y-(CH₂)_n, kde m a n znamenajú 0 a Y znamená priamu chemickú väzbu,

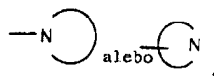
HETCý znamená pyrrolidínovú alebo piperidínovú skupinu,

sú prítomné jedna alebo dve skupiny R, ktoré sa volia zo skupiny atóm halogénu, hydroxyskupina, alkyl(Rq)₃, O-

alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylvej časti, CN, NH₂, CO₂H, CF₃, NO₂ a SO₂NH₂,

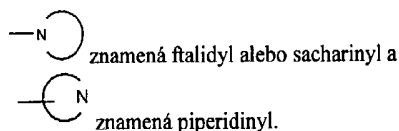
sú prítomné jedna alebo dve skupiny R', ktoré sa volia zo skupín alkyl(Rq)₃, O-alkyl(Rq)₃, vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylvej časti, CN a NO₂,

Rq znamená niektorú zo skupín Rq', CN, CO₂H, NH(Rq'),



Rq' znamená H, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, hydroxyskupinu alebo fenyl,

Rq⁺ znamená H alebo OH,



19. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých

AR znamená aromatickú skupinu, obsahujúcu 6 až 10 atómov,

X a X' nezávisle znamenajú skupinu $-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n-$, kde m a n znamenajú celé čísla 0 až 4, pričom súčet týchto hodnôt je v rozmedzí 0 až 6,

Y znamená priamu chemickú väzbu, atóm kyslíka, S(O)_y, kde y znamená 0, 1 alebo 2, skupinu NRq' v ďalej uvedenom význame, C(O), OC(O), C(O)O, SO_xNRq', kde x znamená 1 alebo 2 a Rq' má ďalej uvedený význam, NRq'SO_x, C(O)NRq' a NRq'C(O),



znamená nearomatický heterocyklický zvyšok so 4 až 10 členmi, obsahujúci aspoň 1 atóm dusíka a prípadne obsahujúci 1 až 2 ďalšie atómy dusíka a až 1 atóm kyslíka alebo síry,

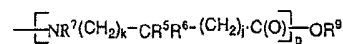
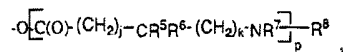
R^x znamená atóm vodíka, alkyl(Rq)₃, O-alkyl(Rq)₃ alebo C(O)-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R nezávisle znamená atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka, O-alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, CN, CONH₂, CONH-alkyl(Rq)₃, CON-(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NH₂, NH-alkyl(Rq)₃, N(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CO₂H, CO₂-alkyl(Rq)₃, C(O)-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, aryl(Rq)₃, heteroaryl(Rq)₃, CF₃, SH, NO₂, SO₂NH-alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NHSO₂-aryl(Rq)₃, NHSO₂-heteroaryl(Rq)₃, N(Rq')C(O)-alkyl(Rq)₃, NRq'C(O)NH-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkenyl-(Rq)₂₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti a alkynyl(Rq)₁₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkynylovej časti,

R⁺ nezávisle znamená atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka, O-alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, CN, CONH₂, CONH-alkyl(Rq)₃, CON(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NH₂, NH-alkyl(Rq)₃, N(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CO₂H, CO₂-alkyl(Rq)₃, C(O)-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, aryl(Rq)₃, heteroaryl(Rq)₃, CF₃, SH, NO₂, SO₂-alkyl(Rq)₃, kde y má uvedený význam a alkylová skupina obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka, SO₂NH₂, SO₂NH-alkyl(Rq)₃, SO₂N(alkyl(Rq)₃)₂, NHSO₂-alkyl(Rq)₃, vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NHSO₂-aryl(Rq)₃, NHSO₂-heteroaryl(Rq)₃, N(Rq')C(O)-alkyl(Rq)₃, N(Rq')C(O)NH-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkenyl-(Rq)₂₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti a alkynyl(Rq)₁₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkynylovej časti,

R' nezávisle znamená hydroxyskupinu, alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, O-alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, O-cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, heterocyklyl(Rq)₃,

CN, NH(Rq⁺), NH-alkyl(Rq)₃, N(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylových častiach, NH-cykloalkyl(Rq)₃, N(cykloalkyl(Rq)₃)₂ vždy s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylových častiach, CF₃, SH, NO₂, alkenyl(Rq)₂₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti, aryl(Rq)₃, heteroaryl(Rq)₃, alkynyl(Rq)₁₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkynylovej časti, -OC(O)-cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, SO₂NH₂, SO₂NH-alkyl(Rq)₃, SO₂N(alkyl(Rq)₃)₂, NHSO₂-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NHSO₂-heteroaryl(Rq)₃, -OC(O)-heterocyklyl(Rq)₃, N(Rq')C(O)-alkyl(Rq)₃, NRq'C(O)NH(alkyl(Rq)₃)₂, -OC(O)-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, -OC(O)aryl(Rq)₃, -OC(O)heteroaryl(Rq)₃, -C(=NRq')NH₂, -C(=NRq')NH-alkyl(Rq)₃, -C(=NRq')N(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CONH₂, CONH-alkyl(Rq)₃, CON-(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CONH-cykloalkyl(Rq)₃, CON(cykloalkyl(Rq)₃)₂ vždy s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, CO₂H, CO₂-alkyl(Rq)₃, C(O)-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CO₂-cykloalkyl(Rq)₃, C(O)-cykloalkyl(Rq)₃ vždy s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, -[C(O)(CH₂)_k-CR⁵R⁶-(CH₂)_k-NR⁷]_p-R⁸, -C(O)-cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, -C(O)heterocyklyl(Rq)₃, -CON-[alkyl(Rq)₃][cykloalkyl(Rq)₃] s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, -C(O)aryl(Rq)₃, -C(O)heteroaryl(Rq)₃,



j a k nezávisle znamenajú celé čísla 0 až 3,

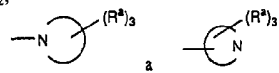
R⁵ a R⁶ nezávisle znamenajú atóm vodíka, aryl, alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo znamená skupina CR⁵R⁶ cykloalkyl alebo heterocyklickú skupinu s 3, 4, 5 alebo 6 atómami uhlíka, aryl alebo heteroaryl,

p znamená celé číslo 1, 2 alebo 3 za predpokladu, že v prípade, že p = 1, znamená CR⁵R⁶ cykloalkyl alebo heterocyklickú skupinu s 3, 4, 5 alebo 6 členmi, aryl alebo heteroaryl a najmenej jeden zo symbolov j a k znamená celé číslo 1, 2 alebo 3,

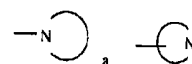
R⁷ a R⁸ nezávisle znamenajú atóm vodíka, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka alebo aryl,

R⁹ znamená atóm vodíka, negatívny náboj, vyvážený pozitívne nabitou skupinou alebo ochrannú skupinu,

Rq znamená Rq', CN, CO₂H, CO₂-alkyl, C(O)-alkyl vždy s 1 až 4 atómami uhlíka, NH(Rq⁺), aryl(R^a)₃, heteroaryl(R^a)₃, NH-alkyl, N(alkyl)₂ vždy s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, CONH₂, SH, S(O)_y-alkyl(R^a)₃, C(O)NH-alkyl(R^a)₃, C(O)N(alkyl(R^a)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NHC(NH)NH₂, -heteroalkyl(R^a)₃, -NHC(O)NH₂,



kde



nezávisle znamenajú mono- alebo bicyklický kruhový systém, nearomatický alebo čiastočne aromatický a obsahujúci 5 až 10 atómov v kruhu, z ktorých 1 až 4 znamenajú atóm

dusíka a až jeden z týchto atómov je atóm kyslíka alebo skupina $S(O)_y$, kde y znamená 0, 1 alebo 2 a prípadne obsahuje kruh 1 až 2 karbonylové skupiny,

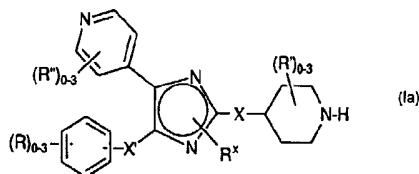
R^a nezávisle znamenajú atóm vodíka, alkyl, O-alkyl vždy s 1 až 6 atómami uhlíka, aralkyl, substituovaný aralkyl, heteroaralkyl, substituovaný heteroaralkyl, aralkoxyskupinu, substituovanú aralkoxyskupinu, atóm halogénu, hydroxyskupinu, CN, $CONH_2$, $CONH$ -alkyl, $CON(alkyl)_2$ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CO_2H , CO_2 -alkyl, $C(O)$ -alkyl vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, fenylyl, CF_3 , SH, NO_2 , SO_2 -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, v ktorom y má uvedený význam, SO_2NH_2 , SO_2NH -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, $NHSO_2$ -(substituovaný aryl), $NHSO_2$ -(substituovaný heteroaryl), $NHSO_2$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, $NHSO_2$ -aryl, $NHSO_2$ -heteroaryl, NH_2 , NH -alkyl, $N(alkyl)_2$, $NHC(O)$ -alkyl, $NHC(O)NH$ -alkyl vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylových častiach, alkenyl alebo alkynyl vždy s 2 až 4 atómami uhlíka,

Rq' znamená atóm vodíka, OH, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, -O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, aryl alebo $C(O)$ -alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka a

Rq'' znamená atóm vodíka, OH alebo O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka.

20. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca (I) podľa nároku 19, v ktorých X znamená priamu chemickú väzbu.

21. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca (Ia) podľa nároku 1,



alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, v ktorých X a X' nezávisle znamenajú skupinu $-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n-$, kde m a n znamenajú celé čísla 0 až 4, pričom súčet týchto hodnôt je v rozmedzí 0 až 6,

Y znamená priamu chemickú väzbu, atóm kyslíka, $S(O)_y$, kde y znamená 0, 1 alebo 2, skupinu NRq' v ďalej uvedenom význame, $C(O)$, $OC(O)$, $C(O)O$, SO_2NRq' , kde x znamená 1 alebo 2 a Rq' má ďalej uvedený význam, $NRq'SO_2$, $C(O)NRq'$ a $NRq'C(O)$,

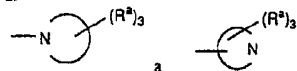
R^x znamená atóm vodíka, alkyl(Rq)₃ alebo O-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R nezávisle znamená atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka, O-alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, CN, $CONH_2$, $CONH$ -alkyl(Rq)₃, CON -(alkyl(Rq))₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NH_2 , NH -alkyl(Rq)₃, $N(alkyl(Rq))_2$ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, CO_2H , CO_2 -alkyl(Rq)₃, $C(O)$ -alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, aryl(Rq)₃, heteroaryl(Rq)₃, CF_3 , SH, NO_2 , SO_2NH -alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, $NHSO_2$ -aryl(Rq)₃, $NHSO_2$ -heteroaryl(Rq)₃, $N(Rq')C(O)$ -alkyl(Rq)₃, $NRq'C(O)NH$ -alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkenyl(Rq)₂₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti a alkynyl(Rq)₁₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkynylovej časti, R'' nezávisle znamená atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka, O-alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, CN, $CONH_2$, $CONH$ -alkyl(Rq)₃, CON -(alkyl(Rq))₂ vždy s 1 až 6 ató-

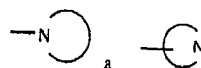
mami uhlíka v alkylovej časti, NH_2 , NH -alkyl(Rq)₃, $N(alkyl(Rq))_2$ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CO_2H , CO_2 -alkyl(Rq)₃, $C(O)$ -alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, aryl(Rq)₃, heteroaryl(Rq)₃, CF_3 , SO_2 -alkyl(Rq)₃, kde y má uvedený význam a alkylová skupina obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka, SO_2NH_2 , SO_2NH -alkyl(Rq)₃, SO_2N -(alkyl(Rq))₂, $NHSO_2$ -alkyl(Rq)₃, vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, $NHSO_2$ -aryl(Rq)₃, $NHSO_2$ -heteroaryl(Rq)₃, $N(Rq')C(O)$ -alkyl(Rq)₃, $N(Rq')C(O)NH$ -alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkenyl(Rq)₂₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti a alkynyl(Rq)₁₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkynylovej časti,

R' nezávisle znamená hydroxyskupinu, alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, O-alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, O-cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, heterocyklyl(Rq)₃, CN, $NH(Rq'')$, NH -alkyl(Rq)₃, $N(alkyl(Rq))_2$ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylových častiach, NH -cykloalkyl(Rq)₃, $N(cykloalkyl(Rq))_2$ vždy s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylových častiach, CF_3 , alkenyl(Rq)₂₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti, aryl(Rq)₃, heteroaryl(Rq)₃, alkynyl(Rq)₁₋₃ s 2 až 4 atómami uhlíka v alkynylovej časti, -OC(O)-cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, SO_2NH_2 , SO_2NH -alkyl(Rq)₃, SO_2N -(alkyl(Rq))₂, -OC(O)-heterocyklyl(Rq)₃, $CONH_2$, $CONH$ -alkyl(Rq)₃, CON -(alkyl(Rq))₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, $CONH$ -cykloalkyl(Rq)₃, CON -(cykloalkyl(Rq))₂ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, $C(O)$ -aryl(Rq)₃ alebo $C(O)$ -heteroaryl(Rq)₃,

Rq znamená Rq' , CN, CO_2H , CO_2 -alkyl, $C(O)$ -alkyl vždy s 1 až 4 atómami uhlíka, $NH(Rq'')$, aryl(R^a)₃, heteroaryl(R^a)₃, NH -alkyl, $N(alkyl)_2$ vždy s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, $CONH_2$, SH, $S(O)_y$ -alkyl(R^a)₃, $C(O)NH$ -alkyl(R^a)₃, $C(O)N$ -(alkyl(R^a))₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, $NHC(NH)NH_2$, -heteroalkyl(R^a)₃, -NHC(O)NH₂,



kde

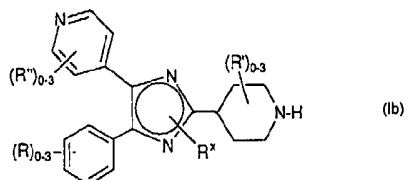


nezávisle znamenajú mono- alebo bicyklický kruhový systém, nearomatický alebo čiastočne aromatický a obsahujúci 5 až 10 atómov v kruhu, z ktorých 1 až 4 znamenajú atóm dusíka a až jeden z týchto atómov je atóm kyslíka alebo skupina $S(O)_y$, kde y znamená 0, 1 alebo 2 a prípadne obsahuje kruh 1 až 2 karbonylové skupiny,

R^a nezávisle znamenajú atóm vodíka, alkyl, O-alkyl vždy s 1 až 6 atómami uhlíka, aralkyl, substituovaný aralkyl, heteroaralkyl, substituovaný heteroaralkyl, aralkoxyskupinu, substituovanú aralkoxyskupinu, atóm halogénu, hydroxyskupinu, CN, $CONH_2$, $CONH$ -alkyl, CON -(alkyl)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CO_2H , CO_2 -alkyl, $C(O)$ -alkyl vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, fenylyl, CF_3 , SH, NO_2 , SO_2 -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, v ktorom y má uvedený význam, SO_2NH_2 , SO_2NH -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, $NHSO_2$ -(substituovaný aryl), $NHSO_2$ -(substituovaný heteroaryl), $NHSO_2$ -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, $NHSO_2$ -aryl, $NHSO_2$ -heteroaryl, NH_2 , NH -alkyl, $N(alkyl)_2$, $NHC(O)$ -alkyl, $NHC(O)NH$ -alkyl

vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylových častiach, alkenyl alebo alkynyl vždy s 2 až 4 atómami uhlíka, Rq' znamená atóm vodíka, OH, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, -O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, aryl alebo C(O)-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka a Rq'' znamená atóm vodíka, OH alebo O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka.

22. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca (Ib) podľa nároku 1,



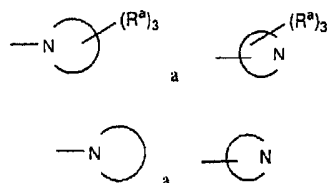
alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, v ktorých R^x znamená atóm vodíka, alkyl(Rq)₃ alebo O-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, R nezávisle znamená atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka, O-alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, CN, CONH₂, CONH-alkyl(Rq)₃, CON-(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NH₂, NH-alkyl(Rq)₃, N(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, CO₂H, CO₂-alkyl(Rq)₃, C(O)-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, aryl(Rq)₃, heteroaryl(Rq)₃, CF₃, SH, NO₂, SO₂NH-alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NHSO₂-aryl(Rq)₃, NHSO₂-heteroaryl(Rq)₃, N(Rq')C(O)-alkyl(Rq)₃, NRq'C(O)NH-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkenyl(Rq)_{2,3} s 2 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti alebo alkynyl(Rq)_{1,3} s 2 až 4 atómami uhlíka v alkynylovej časti,

R^{''} nezávisle znamená atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka, O-alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, CN, CONH₂, CONH-alkyl(Rq)₃, CON(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NH₂, NH-alkyl(Rq)₃, N(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CO₂H, CO₂-alkyl(Rq)₃, C(O)-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, aryl(Rq)₃, heteroaryl(Rq)₃, CF₃, SO₂-alkyl(Rq)₃, kde y má uvedený význam a alkylová skupina obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka, SO₂NH₂, SO₂NH-alkyl(Rq)₃, SO₂N(alkyl(Rq)₃)₂, NHSO₂-alkyl(Rq)₃, vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NHSO₂-aryl(Rq)₃, NHSO₂-heteroaryl(Rq)₃, N(Rq')C(O)-alkyl(Rq)₃, N(Rq')C(O)NH-alkyl(Rq)₃ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkenyl(Rq)_{2,3} s 2 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti a alkynyl(Rq)_{1,3} s 2 až 4 atómami uhlíka v alkynylovej časti,

R' nezávisle znamená hydroxyskupinu, alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, O-alkyl(Rq)₃ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, O-cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, heterocyklyl(Rq)₃, CN, NH(Rq''), NH-alkyl(Rq)₃, N(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylových častiach, NH-cykloalkyl(Rq)₃, N(cykloalkyl(Rq)₃)₂ vždy s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylových častiach, CF₃, alkenyl(Rq)_{2,3} s 2 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti, aryl(Rq)₃, heteroaryl(Rq)₃, alkynyl(Rq)_{1,3} s 2 až 4 atómami uhlíka v alkynylovej časti, -OC(O)-cykloalkyl(Rq)₃ s 3 až 8 ató-

mami uhlíka v cykloalkylovej časti, SO₂NH₂, SO₂NH-alkyl(Rq)₃, SO₂N(alkyl(Rq)₃)₂, -OC(O)heterocyklyl(Rq)₃, CONH₂, CONH-alkyl(Rq)₃, CON(alkyl(Rq)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CONH-cykloalkyl(Rq)₃, CON(cykloalkyl(Rq)₃)₂ s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, C(O)-aryl(Rq)₃ alebo C(O)-heteroaryl(Rq)₃,

Rq znamená Rq', CN, CO₂H, CO₂-alkyl, C(O)-alkyl vždy s 1 až 4 atómami uhlíka, NH(Rq''), aryl(R^a)₃, heteroaryl(R^a)₃, NH-alkyl, N(alkyl)₂ vždy s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, CONH₂, SH, S(O)_y-alkyl(R^a)₃, C(O)NH-alkyl(R^a)₃, C(O)N(alkyl(R^a)₃)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, NHC(NH)NH₂, -heteroalkyl(R^a)₃, -NHC(O)NH₂,



kde

nezávisle znamenajú mono- alebo bicyckický kruhový systém, nearomatický alebo čiastočne aromatický a obsahujúci 5 až 10 atómov v kruhu, z ktorých 1 až 4 znamenajú atóm dusíka a až jeden z týchto atómov je atóm kyslíka alebo skupina S(O)_y, kde y znamená 0, 1 alebo 2 a prípadne obsahuje kruh 1 až 2 karbonylové skupiny, R^a nezávisle znamenajú atóm vodíka, alkyl, O-alkyl vždy s 1 až 6 atómami uhlíka, aralkyl, substituovaný aralkyl, heteroaralkyl, substituovaný heteroaralkyl, aralkoxyskupinu, substituovanú aralkoxyskupinu, atóm halogénu, hydroxyskupinu, CN, CONH₂, CONH-alkyl, CON(alkyl)₂ vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, CO₂H, CO₂-alkyl, C(O)-alkyl vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, fenylyl, CF₃, SH, NO₂, SO₂-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, v ktorom y má uvedený význam, SO₂NH₂, SO₂NH-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, NHSO₂-(substituovaný aryl), NHSO₂-(substituovaný heteroaryl), NHSO₂-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, NHSO₂-aryl, NHSO₂-heteroaryl, NH₂, NH-alkyl, N(alkyl)₂, NHC(O)-alkyl, NHC(O)NH-alkyl vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylových častiach, alkenyl alebo alkynyl vždy s 2 až 4 atómami uhlíka, Rq' znamená atóm vodíka, OH, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, -O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, aryl alebo C(O)-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka a Rq'' znamená atóm vodíka, OH alebo O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka.

23. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 zo skupiny terc-butylester kyseliny 4-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej,

terc-butylester kyseliny 4-benzyl-[4-(4-fluórfenyl)-5-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej,

terc-butylester kyseliny 3-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej,

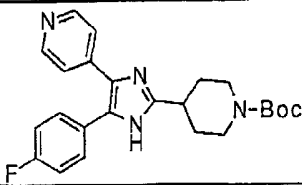
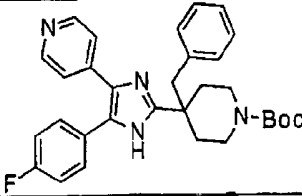
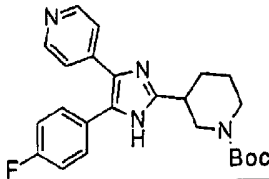
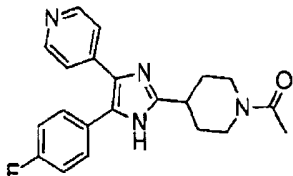
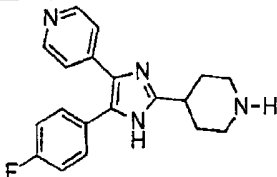
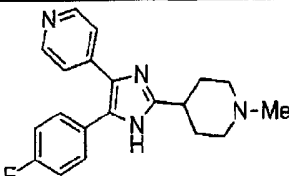
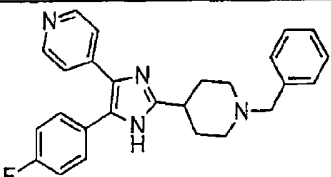
4-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-1-acetylpiperidín,

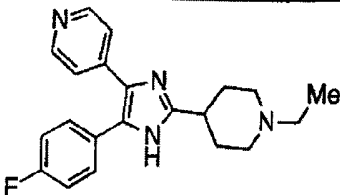
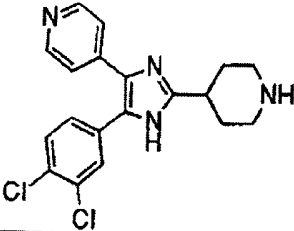
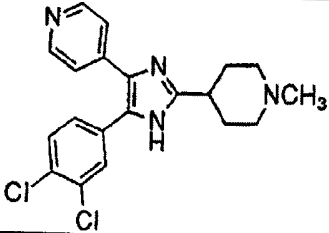
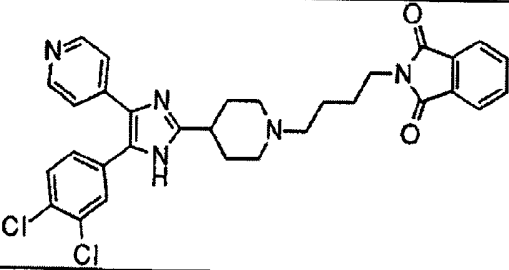
4-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-piperidín,

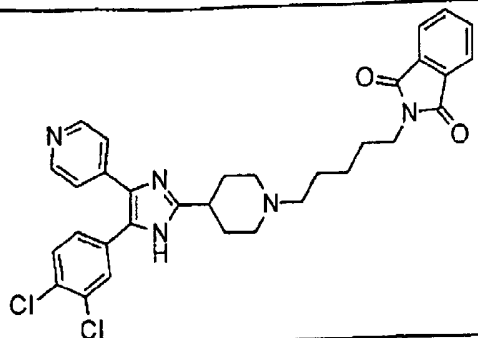
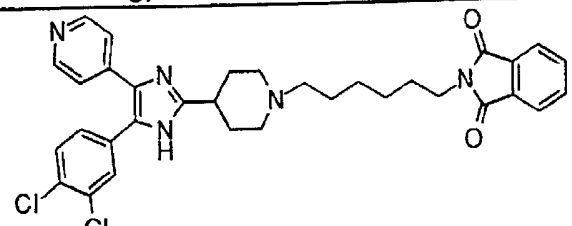
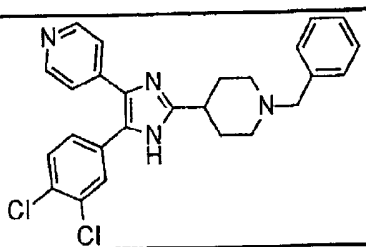
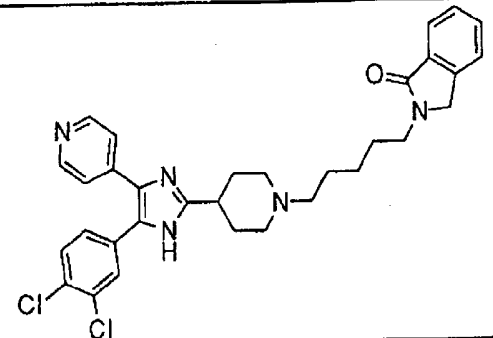
4-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-1-metypiperidín,

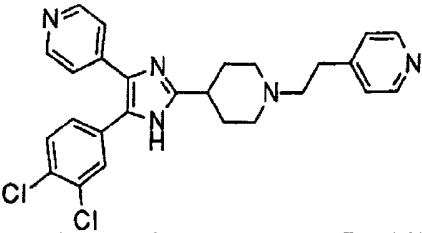
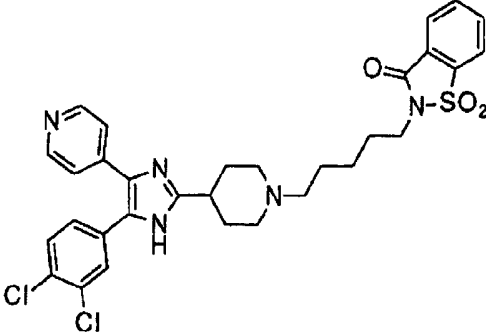
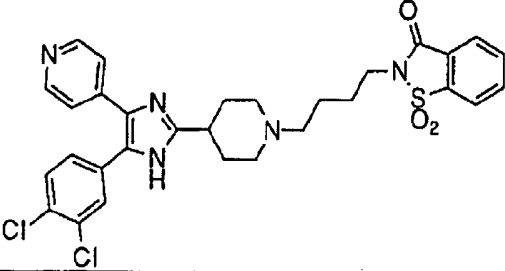
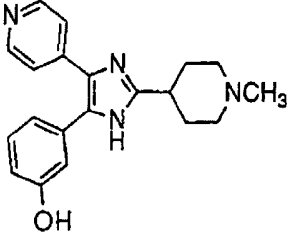
- 4-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-1-benzylpiperidín,
- 4-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-1-ethylpiperidín,
- 4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín,
- 4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-methylpiperidín,
- 2-[4-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl]-butyl]-izoindol-1,3-dión,
- 2-[5-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl]-pentyl]-izoindol-1,3-dión,
- 2-[6-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl]-hexyl]-izoindol-1,3-dión,
- 4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-1-benzylpiperidín,
- 2-[5-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl]-pentyl]-2,3-dihydroizoindol-1-ón,
- 4-[4-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl]-etyl]-pyridín,
- 2-[5-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl]-pentyl]-1,1-dioxobenzo[d]izotiazol-3-ón,
- 2-[4-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl]-butyl]-1,1-dioxobenzo[d]izotiazol-3-ón,
- 4-[5-(3-hydroxyfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-1-methylpiperidín,
- 3-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín,
- 3-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-1-methylpiperidín,
- 4-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-1,4-dimethylpiperidín,
- terc-butylester kyseliny 4-benzyl-[4-(4-fluórfenyl)-5-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej,
- 4-benzyl-[4-(4-fluórfenyl)-5-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín,
- 2-amino-1-[5-[4-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]piperidín-1-yl]-etanón,
- 4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-2-[1-(2-fenyletyl)-piperidín-4-yl-1H-imidazol-4-yl]-pyridín,
- 4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-2-[1-(3-fenylpropyl)-piperidín-4-yl-1H-imidazol-4-yl]-pyridín,
- 2-[6-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl]-hexyl]-1,1-dioxobenzo[d]izotiazol-3-ón,
- 2-[3-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl]-propyl]-1,1-dioxobenzo[d]izotiazol-3-ón,
- 4-[5-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl-metyl]-imidazol-1-yl-metyl]-benzoni-tril,
- 4-[2-[1-(4-benzylloxybenzyl)-piperidín-4-yl-5-(3,4-dichlórfenyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridín,
- 4-[4-fluórfenyl)-3-pyridín-yl-1H-imidazol-2-yl]-1-acetyl-piperidín,
- 3-[4-fluórfenyl)-3-pyridín-yl-1H-imidazol-2-yl]-1-acetyl-piperidín,
- 2-[3-[4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-yl]-propyl]-izoindol-1,3-dión
a farmaceuticky prijateľné soli týchto zlúčenín.

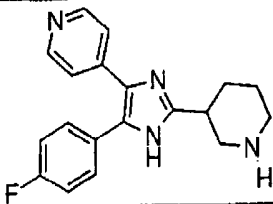
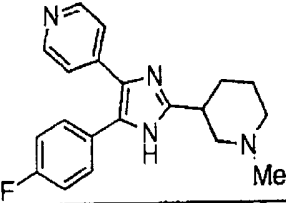
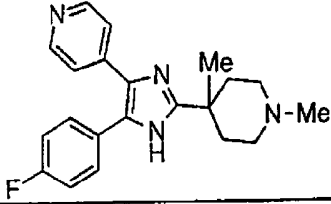
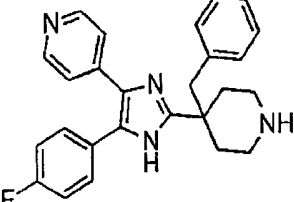
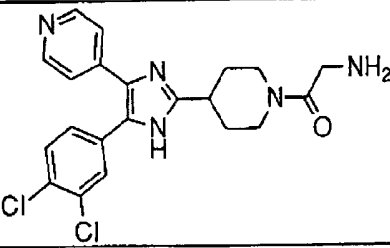
24. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 vybrané zo súboru

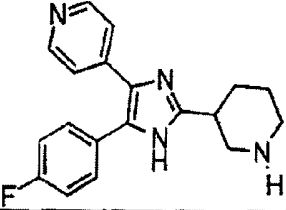
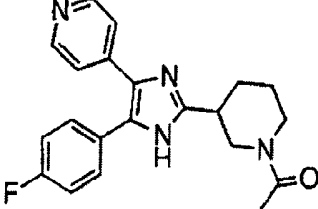
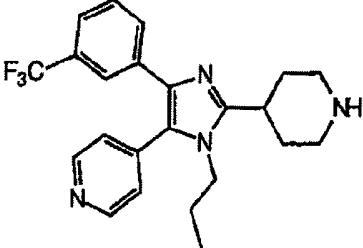
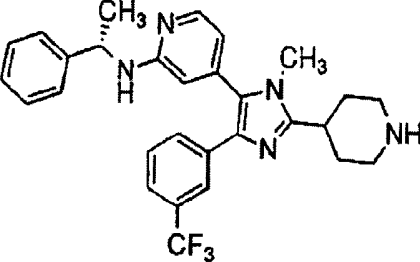
	
	
	
	
	
	
	

	 <chem>CN1CC[C@H](C2=CN=C(C=C2)c3cc(F)ccc3)N2</chem>
	 <chem>C1CC[C@H](C2=CN=C(C=C2)c3cc(Cl)c(Cl)cc3)N1</chem>
	 <chem>CN1CC[C@H](C2=CN=C(C=C2)c3cc(Cl)c(Cl)cc3)N1</chem>
	 <chem>O=C1C(=O)N(CCC[C@H]2CC[C@H](C2=CN=C(C=C2)c3cc(Cl)c(Cl)cc3)CC2)C3=CC=CC=C31</chem>

a farmaceuticky prijateľné soli týchto látok.

25. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 zo skupiny

benzylester kyseliny 4-[5-(3,4-dichlórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej,

terc-butylester kyseliny 4-[5-(3-metoxifyfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej,

terc-butylester kyseliny 4-[5-(4-fluórfenyl)-4-pyridín-4-yl]-1H-imidazol-2-yl]-4-metyl-piperidín-1-karboxylovej,

benzylester kyseliny 4-[1-propyl-5-pyridín-4-yl-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej,

benzylester kyseliny 4-[1-hydroxy-5-(2-fluórpyridín-4-yl)-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej,

benzylester kyseliny 4-[5-(2-fluórpyridín-4-yl)-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej,

benzylester kyseliny 4-[5-(2-fluórpyridín-4-yl)-1-metyl-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej,

benzylester kyseliny (S)-4-[5-(2-(1-fenyletylamino)pyridín-4-yl)-1-metyl-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidín-1-karboxylovej.

26. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že ako svoju účinnú zložku obsahuje imidazolový derivát všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom.

27. Použitie imidazolového derivátu všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie zhubných nádorov.

28. Použitie imidazolového derivátu všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie chorôb, sprostredkovaných pôsobením cytokínov u cicavcov.

29. Použitie imidazolového derivátu všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie zápalových ochorení u cicavcov.

30. Použitie imidazolového derivátu všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie osteoporózy u cicavcov.

31. Použitie imidazolového derivátu všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie resorpcie kostného tkaniva u cicavcov.

32. Použitie imidazolového derivátu všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie Crohnovej choroby u cicavcov.

Koniec dokumentu
