

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

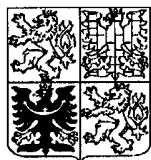
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2181-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10. 01. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.01.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/010010**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 09. 99**
(Věstník č. 9/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/00619**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/25048**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 403/04
A 61 K 31/505

(71) Přihlášovatel:

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,
Philadelphia, PA, US;

(72) Původce:

Adams Jerry L., Wayne, PA, US;
Garigipati Ravi S., Wayne, PA, US;
Sorenson Margaret E., Meriden, CT, US;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;

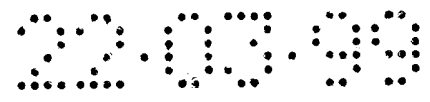
(54) Název přihlášky vynálezu:

Nové cykloalkylem substituované
imidazoly, způsob jejich přípravy,
farmaceutické prostředky s jejich
obsahem a způsob inhibice

(57) Anotace:

Jsou popsány nové 1,4,5-trisubstituované
imidazolové sloučeniny a prostředky, které
jsou určeny k použití v terapii.

CZ 2181-98 A3



Nové cykloalkylem substituované imidazoly, způsob jejich přípravy, farmaceutické prostředky s jejich obsahem a způsoby inhibice

5 **Oblast techniky**

Tento vynález se vztahuje k nové skupině imidazolových sloučenin, způsobům jejich přípravy, jejich použitím při léčení cytokiny způsobených chorob a farmaceutickými prostředkům pro použití v této
10 terapii.

Dosavadní stav techniky

Interlukin (IL-1) a faktor nádorové nekrózy (TNF) jsou
15 biologické látky produkované druhy buněk, jako monocyty a makrofágy. Ukazuje se, že IL-1 zprostředkovává množství biologických působení, která mohou být důležitá v imunoregulaci a jiných fyziologických stavech, jako je zánět [viz např. Dinarello a kol., Rev. Infect. Disease, 6, 51(1984)]. Myriády známých biologických
20 působení IL-1 zahrnují aktivaci T-helpes buněk, vznik horečky, stimulaci produkce prostaglandinu a kolagenasy, chemotaxe neutrofilů, vznik akutní fáze bílkovin a potlačení úrovní železa v plazmě.

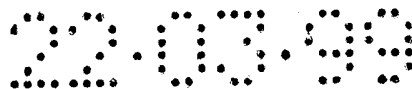
Je mnoho stavů nemocí, ve kterých se účastní a/nebo tato
25 onemocnění způsobuje nadměrná nebo neregulovaná produkce IL-1. Řadí se mezi ně revmatická artritida, osteoartritida, endotoxemie, a/nebo syndromy toxického šoku, jiné akutní nebo chronické zánětlivé chorobné stavy, jako zánětlivá reakce způsobená endotoxiny, zánět střeva, tuberkulóza, atheroskleróza, degenerace svalu, kachexie,
30 lupénková artritida, Reiterův syndrom, revmatická artritida, dna, traumatická artritida, zarděnková artritida a akutní synovitida. Poslední důkazy také spojují aktivitu IL-1 s diabetem a pankreatickými β -buňkami.



Dinarelo, J. *Clinical Immunology*, 5, (5), 287-297(1985),
zkoumal biologické aktivity, které jsou přisuzovány IL-1. Může se
poznámat, že některé z těchto efektů byly popsány jinými autory
5 jako nepřímé účinky IL-1.

Nadměrná nebo nekontrolovaná produkce TNF se účastnila ve
zprostředkování nebo vyprovokování řady chorob, zahrnujících
revmatickou artritidu, revmatickou spondylitidu, osteoartritidu, dnovou
10 artritidu a jiné artrózní stavy, sepsi, septický šok, endotoxický šok,
gram negativní sepsi, syndrom toxického šoku, syndrom dýchacích
obtíží u dospělých, mozkovou malárii, chronický zánět plic, silikózu,
plicní sarcoidózu, onemocnění resorpce kostí, reperfuční změny,
reakce štěpu a hostitele, odvržení štěpu, horečku a bolest svalů
15 způsobenou infekcí, jako je chřipka, kachexie sekundární k infekci
nebo zhoubnému bujení, kachexie sekundární k syndromu získané
nedostatečnosti imunity (AIDS), AIDS, ARC (syndrom příbuzný
AIDS), tvorbu keloidu, tvorbu hojící tkáně, Crohnovu chorobu,
hnisavý zánět slepého střeva nebo pyrézu.

20
AIDS je výsledkem infekce lymfocytů T virem lidské
nedostatečnosti imunity (HIV). Byly identifikovány minimálně tři typy
HIV tj. HIV-1, HIV-2 a HIV-3. Jako důsledek infekce virem HIV je
imunita zprostředkovaná T-buňkami poškozena a infikována
25 jednotlivými vážnými zjevnými náhodnými infekcemi a/nebo
neobvyklými zhoubnými nádory. HIV virus vstupující do T lymfocytu
vyžaduje aktivaci T lymfocytu. Ostatní viry, jako HIV-1, HIV-2 infikují
T-lymfocyty po aktivaci T-buněk a touto aktivací T-buněk se
zprostředkuje nebo udržuje exprese a/nebo replikace bílkoviny viru.
30 Jakmile je jednou aktivovaný T-lymfocyt infikován virem HIV, musí
setrávat v aktivovaném stavu, aby umožnil expresi HIV genu a
replikaci HIV. Monokiny, výslovně TNF, se účastní v aktivované T-
buňce zprostředkující exprese bílkoviny HIV a/nebo replikace viru tím,



že hraje roli v udržování T-lymfocytové aktivovace. Tudiž ovlivnění aktivity monokinu, jako inhibice produkce monokinu, zvláště TNF, v HIV infikovaném jedinci pomáhá v omezování udržování aktivace T-buňky, přičemž snižuje rozvoj nakažlivosti HIV pro dříve neinfikované 5 buňky, což způsobuje zpomalení nebo eliminaci rozvoje imunitní dysfunkce způsobené infekcí virem HIV. Monocyty, makrofágy a příbuzné buňky, jako kupfferovy a gliové buňky, se také účastily v udržování HIV infekce. Tyto buňky, podobné T-buňkám, jsou cílem replikace viru a úroveň reprodukce virů je závislá na aktivovaném 10 stavu buněk. Ukázalo se, že monokiny, jako TNF, aktivují replikaci HIV v monocitech a/nebo makrofázích [viz Poli a kol., Proc. Natl. Acad. Sci., 87, 782-784 (1990)], proto pomáhá inhibice produkce nebo aktivity monokinů omezit postup HIV, jak je uvedeno výše pro T-buňky.

15

TNF se rovněž účastnil různých rolí u jiných virových infekcí, jako je cytomegalo virus (CMV), virová chřipka a herpes virus z podobných příčin, jakými jsou tyto viry známé.

20 Interleukin-8 (IL-8) je chemotaktický faktor poprvé identifikovaný a charakterizovaný v roce 1987. IL-8 je produkován několika typy buněk, zahrnující jednojaderné buňky, fibroblasty, endotheliální buňky a keratinocyty. Jeho produkce endotheliálními buňkami je indukována IL-1. TNF nebo lipopolysacharidem (LPS). 25 Bylo ukázáno, že lidský IL-8 působí na myši, křeččí, krysy a králíčí neutrofilny. Pro IL-8 bylo použito mnoho různých pojmenování, jako neutrofilní atraktant/aktivační protein-1 (NAP-1), neutrofilní chemotaktický faktor odvozený od monocyty (MDNCF), neutrofilny aktivující faktor (NAF) a chemotaktický faktor T-buňky lymfocytu.

30

IL-8 stimuluje množství funkcí in vitro. Bylo ukázáno, že má chemoatraktantní vlastnosti pro neutrofilny, T-lymfocyty a basofilní granulocyty. Navíc indukuje uvolňování histaminu z basofilních



granulocytů jak u normálních, tak u atopických jedinců, stejně tak jako uvolňování lysozomálních enzymů z neutrofilních leukocytů a jejich respirační prasknutí (respiratory burst). Bylo také ukázáno, že IL-8 zvyšuje povrchovou expresi Mac-1 (CD11b/CD18) na neutrofilech bez de novo syntézy bílkovin, toto může přispívat ke zvýšené adhezi neutrofilních leukocytů na buňky buněčné výstelky cév. Mnohé choroby jsou charakterizovány masivní infiltrací neutrofilních leukocytů. Podmínky spojené se vzrůstem produkce IL-8 (která je odpovědná za chemotaxi neutrofilu do zánětlivého ložiska) by prospěly sloučeninám které potlačují produkce IL-8.

IL-1 a TNF ovlivňují širokou paletu buněk a tkání a tyto cytokiny, stejně jako jiné, od leukocytů odvozené cytokiny, jsou důležité a rozhodující zánětlivé mediátory širokého rozsahu chorobných stavů a podmínek. Inhibice těchto cytokinů je prospěšná v kontrole, snížení a zmírnění mnoha těchto chorobných stavů.

V této oblasti zbývá potřeba léčení sloučeninami, které jsou protizánětlivými léčivy potlačujícími cytokiny, tj. sloučeninami, které jsou vhodné pro inhibici cytokinů, jako IL-1, IL-6, IL-8 a TNF.

Podstata vynálezu

25

Tento vynález se vztahuje k novým sloučeninám obecného vzorce I a farmaceutickým prostředkům obsahujícím sloučeninu obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelné ředidlo nebo nosič.

30

Tento vynález se vztahuje k metodě léčení CSBP/RK/p38 kinázou zprostředkované choroby, u savců, u kterých je tato potřeba, které zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I těmto savcům.

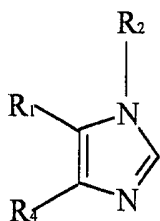
Tento vynález se také vztahuje k metodě inhibice cytokinů a léčení cytokiny zprostředkovaných chorob, u savců, u kterých je tato potřeba, která zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I těmto savcům.

Tento vynález se výslovněji vztahuje k metodě inhibice produkce IL-1 u savců, u kterých je tato potřeba, která zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I těmto savcům.

Tento vynález se výslovněji vztahuje k metodě inhibice produkce IL-8 u savců, u kterých je tato potřeba, která zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I těmto savcům.

Tento vynález se výslovněji vztahuje k metodě inhibice produkce TNF u savců, u kterých je tato potřeba, která zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I těmto savcům.

Podle toho tento vynález poskytuje sloučeninu vzorce :

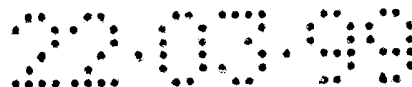


25

(I)

kde

R₁ je 4-pyridyl, pyrimidinyl, chinonyl, isochinoly, chinazolin-4-yl, 1-imidazolyl nebo 1-benzimidazolyl, jejichž kruh je substituován



alkoxyskupinou obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy nebo alkylthioskupinou obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy a je navíc popřípadě substituován alkylem obsahujícím jeden až čtyři uhlíkové atomy, halogenem, hydroxylem, alkoxykupinou obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, alkylythioskupinou obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, alkylsulfinylskupinou obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, $\text{CH}_2\text{OR}_{12}$, aminoskupinou, mono- a dialkylaminoskupinou s jedním až šesti uhlíkovými atomy v každém alkylu, $\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{R}_C$ nebo N-heterocyklylovým kruhem, které má od pěti do sedmi členů a popřípadě obsahuje dodatečný heteroatom vybraný z kyslíku, síry nebo NR_{15} ;

R_4 je fenyl, naft-1-yl nebo naft-2-yl nebo heteroaryl, který je popřípadě substituován jedním nebo dvěma substituenty, každý z nich je nezávisle vybrán a který pro 4-fenyl, 4-naft-1-yl, 5-naft-2-yl nebo 6-naft-2-yl je halogen, kyanoskupina, nitroskupina, $-\text{C}(\text{Z})\text{NR}_7\text{R}_{17}$, $-\text{C}(\text{Z})\text{OR}_{16}$, $-(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{COR}_{12}$, $-\text{SR}_5$, $-\text{SOR}_5$, OR_{12} , halogenem substituovaný alkyl s jedním až čtyřmi uhlovodíkovými atomy, alkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, $-\text{ZC}(\text{Z})\text{R}_{12}$, $\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{R}_{16}$ nebo $-(\text{C}_{10}\text{R}_{20})_v\text{NR}_{10}\text{R}_{20}$ a který je pro jiné polohy substituce halogen, kyanoskupina, $\text{C}(\text{Z})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, $-\text{C}(\text{Z})\text{OR}_3$, $-(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_m\text{COR}_3$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_3$, $-\text{OR}_3$, halogenem substituovaný alkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, alkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, $-(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{m'}\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{R}_3$, $-\text{NR}_{10}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_8$, $-\text{NR}_{10}\text{S}(\text{O})_m\text{NR}_7\text{R}_{17}$, $-\text{ZC}(\text{Z})\text{R}_3$ nebo $-(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{m'}\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$;

v je 0 nebo celé číslo nabývající hodnoty od 1 do 2,

30

m je 0 nebo celé číslo nabývající hodnoty od 1 do 2,

m' je celé číslo nabývající hodnoty od 1 do 2,

m je 0 nebo celé číslo nabývající hodnoty od 1 do 5,

5 R_C je vodík, alkyl obsahující jeden až šest uhlíkových atomů, cykloalkyl obsahující tři až sedm uhlíkových atomů, aryl, aralkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy v alkylové části, heteroaryl, heteroarylalkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy v alkylové části, heterocyklyl nebo heterocyklylalkylalkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy v každé alkylové části, přičemž
10 všechny z nich mohou být popřípadě substituovány,

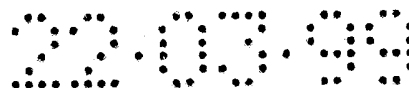
R_2 je popřípadě substituovaný cykloalkyl obsahující tři až sedm uhlíkových atomů nebo cykloalkylalkyl obsahující tři až sedm uhlíkových atomů v cykloalkylové části a jeden až deset
15 uhlíkových atomů v alkylové části,

R_3 je heterocyklyl, heterocyklylalkyl obsahující jeden až deset uhlíkových atomů v alkylové části nebo R_8 ,

20 R_5 je vodík, alkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, alkenyl obsahující dva až čtyři uhlíkové atomy, alkynyl obsahující dva až čtyři uhlíkové atomy nebo NR_7R_{17} , nepočítaje části s $-SR_5$, který je $-SNR_7R_{17}$ a $-SOR_5$, který je $-SOH$,

25 R_7 a R_{17} jsou každý nezávisle vybrány z vodíku, alkylu obsahujícího jeden až čtyři uhlíkové atomy, nebo R_7 a R_{17} tvoří spolu s dusíkem, na který jsou navázány, heterocyklický kruh obsahující od pěti do sedmi členů, přičemž tento kruh popřípadě obsahuje
30 dodatečný heteroatom vybraný z kyslíku, síry nebo NR_{15} ,

R_8 je alkyl obsahující jeden až deset uhlíkových atomů, halogenem substituovaný alkyl obsahující jeden až deset uhlíkových atomů, alkenyl obsahující dva až deset uhlíkových atomů, alkynyl



- obsahující dva až deset uhlíkových atomů, cykloalkyl obsahující tři až sedm uhlíkových atomů, cykloalkenyl obsahující pět až sedm uhlíkových atomů, aryl, aralkyl obsahující jeden až deset uhlíkových atomů v alkylové části, heteroaryl, heteroarylalkyl
- 5 obsahujícím jeden až deset uhlíkových atomů v alkylové části, $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$, $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$, kde aryl, aralkyl, heteroaryl a heteroarylalkyl mohou být popřípadě substituovány,
- 10 n je celé číslo nabývající hodnoty od 1 do 10,
- R_9 je vodík, $-C(Z)R_{11}$ nebo popřípadě substituovaný alkyl obsahující jeden až deset uhlíkových atomů, $S(O)_2R_{18}$, popřípadě substituovaný aryl nebo popřípadě substituovaný aralkyl obsahující
- 15 jeden až čtyři uhlíkové atomy v alkylové části,
- R_{10} a R_{20} je každý nezávisle vybrán z vodíku nebo alkylu obsahujícího jeden až čtyři uhlíkové atomy,
- 20 R_{11} je vodík nebo R_{18} ,
- R_{12} je vodík nebo R_{16} ,
- R_{13} a R_{14} je každý nezávisle vybrán z vodíku nebo popřípadě
- 25 substituovaného alkylu obsahujícího jeden až čtyři uhlíkové atomy, popřípadě substituovaného arylu nebo popřípadě substituovaného aralkylu obsahujícího jeden až čtyři uhlíkové atomy v alkylové části, nebo tvoří spolu s dusíkem, na který jsou navázány, heterocyklický kruh obsahující od pěti do sedmi členů, přičemž
- 30 tento kruh popřípadě obsahuje dodatečný heteroatom vybraný z kyslíku, síry nebo NR_9 ,

- R₁₅ je vodík, alkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy nebo C(Z)-alkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy v alkylové části,
- 5 R₁₆ je alkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, halogenovaný alkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy nebo cykloalkyl obsahující tři až sedm uhlíkových atomů,
- 10 R₁₈ je alkyl obsahující jeden až deset uhlíkových atomů, cykloalkyl obsahující tři až sedm uhlíkových atomů, aryl, aralkyl obsahující jeden až deset uhlíkových atomů v alkylové části, heterocyklyl, heterocyklylalkyl obsahujícím jeden až deset uhlíkových atomů v alkylové části, heteroaryl nebo heteroarylalkyl, a
- 15 Z je kyslík nebo síra,
- nebo její farmaceuticky přijatelná sůl

Dále se uvádí podrobný popis vynálezu.

- 20 Nové sloučeniny vzorce I mohou být také používány ve spojitosti s veterinární léčbou savců jiných než lidí, u kterých je potřeba inhibice produkce nebo inhibice cytokinů. Zejména cytokiny zprostředkovaná onemocnění, vhodná pro terapeutické nebo profylaktické léčení u zvířat zahrnují chorobné stavy, jaké jsou popsány
- 25 v tomto patentu v části metody léčení, ale zejména virové infekce. Příklady takových virů zahrnují, ale nejsou omezeny pouze na ně, lentovirové infekce jako koňský infekční virus anemie, virus kozí artritidy, visna virus nebo maedi virové nebo retrovirové infekce, jako
- 30 takové, ale bez omezení na virus kočičí imunodeficiency (FIV), virus hovězí imunodeficiency nebo virus psí imunodeficiency nebo jiné retrovirové infekce.

V obecném vzorci I část R₁ zahrnuje 4-pyridyl, 4-pyrimidinyl, 4-chinoly, 6-isochinoly, 4-chinazoliny, 1-imidazolyl a 1-



benzimidazolyl, z nichž jsou výhodné 4-pyridyl, 4-pyrimidinyl a 4-chinoly. Výhodnější je substituovaný 4-pyrimidinový nebo substituovaný 4-pyridylový zbytek a nejvýhodnější je substituovaný 4-pyrimidylový kruh. Zbytek R_1 jsou substituovány alespoň jednou
5 alkoxykupinou obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy nebo alkylthioskupinou obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy. Výhodné umístění R_1 substituentu na kruhu 4-pyridylového derivátu je v poloze 2, jako u 2-methoxy-4-pyridylu. Výhodné umístění na kruhu u 4-pyrimidinového kruhu je rovněž v poloze 2, jako u 2-
10 methoxypyrimidinylu.

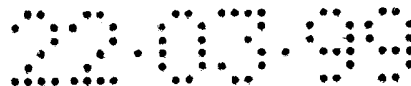
Vhodným dodatečným substituentem pro R_1 heteroarylové kruhy je alkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, halogen, hydroxyl, alkoxykupina obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy,
15 alkylthioskupina obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, alkylsulfinylová skupina obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, CH_2OR_{12} , aminoskupina, mono- a dialkylsubstituovaná aminoskupina obsahující jeden až šest uhlíkových atomů, $N(R_{10})C(O)R_C$ nebo N-heterocyklický kruh, který má od pěti do sedmi členů a popřípadě
20 obsahuje dodatečný heteroatom vybraný z kyslíku, síry a NR_{15} . Alkylová skupina v mono- a dialkylové substituující části obsahující od jednoho do šesti uhlíkových atomů může být substituována halogenem, jako je trifluorskupina, tj. trifluormethyl nebo trifluorethyl.

25 Pokud je případný substituent R_+ $N(R_{10})C(O)R_C$, kde R_C je vodík, alkyl obsahující jeden až šest uhlíkových atomů, cykloalkyl obsahující tři až sedm uhlíkových atomů, aryl, aralkyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, heteroaryl, heteroarylalkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy v alkylové části, heterocyklyl,
30 heterocyklylalkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy v alkylové části, R_C výhodně alkyl obsahující jeden až šest uhlíkových atomů, R_{10} je výhodně vodík. Bylo též zjištěno, že R_C skupina, zvláště alkyl



obsahující jeden až šest uhlíkových atomů, může být popřípadě substituována, výhodně jednou až třikrát jak je zde definováno. Výhodně R_C je alkylová skupina obsahující jeden až šest uhlíkových atomů substituována halogenem, jako fluorem, jako v trifluormethylu nebo trifluorethylu.

Vhodně je R_4 fenylyl, naft-1-yl nebo naft-2-yl nebo heteroaryl, který je popřípadě substituován jedním nebo dvěma substituenty. Výhodnější R_4 skupina je fenylový nebo naftylový kruh. Výhodné substituenty pro R_4 , pokud R_4 je 4-fenylyl, 4-naft-1-yl, 5-naft-2-yl nebo 6-naft-2-yl jsou jeden nebo dva substituenty, každý z nich je nezávisle vybrán z halogenu, $-SR_5$, $-SOR_5$, $-OR_{12}$, CF_3 , nebo $(CR_{10}R_{20})_vNR_{10}R_{20}$ a pro jiné polohy substituce na těchto kruzích jsou výhodné substituenty halogen, $-S(O)_mR_3$, $-OR_3$, CF_3 , $(CR_{10}R_{20})_mNR_{13}R_{14}$, $-NR_{10}C(Z)R_3$, a $NR_{19}S(O)_mR_8$. Výhodné substituenty pro polohu 4 na fenylylu a naft-1-ylu a na pro polohu 5 na naft-2-ylu zahrnují halogen, zvláště chlor a fluor a $-SR_5$ a $-SOR_5$ kde R_5 je výhodně alkyl obsahující jeden nebo dva uhlíkové atomy, výhodněji methyl, ze kterých jsou výhodnější chlor a fluor, nejvýhodnější je fluor. Výhodné substituenty pro polohu 3 na fenylovém a naft-1-ylovém kruhu jsou halogen, zvláště fluor a chlor, $-OR_3$, zvláště alkoxykupina obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, CF_3 , $NR_{10}R_{20}$ jako aminoskupina, $NR_{10}C(Z)R_3$, zvláště alkyl obsahující jeden až deset uhlíkových atomů navázaný na skupině $-NHCO$, skupina $NR_{10}S(O)_mR_8$, zvláště alkyl obsahující jeden až deset uhlíkových atomů navázaný na skupině $NHSO_2$ a SR_3 a SOR_3 kde R_3 je výhodně alkyl obsahující jeden nebo dva uhlíkové atomy, výhodněji methyl. Pokud je fenylové jádro disubstituováno, jsou výhodné dva nezávislé halogenové substituenty, jako fluor a chlor, výhodně dichlor-substituce a výhodněji v pozici 3,4. Pro polohu 3 jsou také výhodné obě skupiny $-OR_3$ a $-ZC(Z)R_3$, R_3 může také zahrnovat vodík.



R_4 je výhodně substituovaná nebo nesubstituovaná fenylová skupina. Výhodněji je R_4 fenyl nebo fenyl substituovaný v poloze 4 fluorem a/nebo substituovaný v poloze 3 fluorem, chlorem, alkoxykupinou obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, methansulfonamidovou nebo acetamidovou skupinou, nebo je R_4 fenyl disubstituovaný v polohách 3,4 nezávisle chlorem nebo fluorem, výhodněji chlorem. Nejvýhodnější skupina R_4 je 4-fluorfenyl.

Jako Z v obecném vzorci I je účelně síra nebo kyslík.

10

Jako skupina R_2 je možný substituovaný cykloalkyl obsahující tři až sedm uhlíkových atomů nebo popřípadě substituovaný cykloalkylalkyl obsahující tři až sedm uhlíkových atomů vcykloalklyovéčásti s alkylem obsahujícím jeden až deset uhlíkových atomů. Výhodně je R_2 cykloalkyl obsahující tři až sedm uhlíkových atomů, jehož cykloalkylová skupina obsahuje kruh se čtyřmi až šesti uhlíkovými atomy, výhodněji je kruh obsahující čtyři nebo šest uhlíkových atomů, nejvýhodněji kruh se šesti uhlíkovými atomy, který je popřípadě substituován.

20

Skupina R_2 jako substituovaný cykloalkyl obsahující tři až sedm uhlíkových atomů může být substituována nezávisle jednou až třikrát halogenem, jako fluorem, chlorem, bromem nebo jodem, hydroxyskupinou, alkoxykupinou obsahující jeden až deset uhlíkových atomů jako methoxy- nebo ethoxykupinou, $S(O)_m$ alkylem, kde m je 0, 1 nebo 2, jako jsou mehylthioskupina, methylsulfinylem nebo methylsulfonylem, $S(O)_m$ arylem, kyano-, nitro-, aminoskupinou, mono- a disubstituovanou aminoskupinou, jako skupinou NR_7R_{17} , kde R_7 a R_{17} jsou stejně definovány jako ve vzorci I, nebo kde skupiny R_7 a R_{17} mohou cyklizovat s dusíkem na který jsou navázány a vytvořit pěti až sedmičlenný kruh, který popřípadě obsahuje dodatečný heteroatomů z kyslíku, síry nebo NR_{15} (R_{15} je definován stejně jako u obecného vzorce I), $N(R_{10})C(O)X_1$, (R_{10} je definován stejně jako ve vzorci I, a

35



X_1 je alkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, aryl nebo aralkyl salkylem obsahujícím jeden až čtyři uhlíkové atomy), $-N(R_{10})C(O)$, arylem, alkylem obsahujícím jeden až deset uhlíkových atomů, jako je methyl, ethyl, propyl, isopropyl nebo terc.-butyl, popřípadě substituovaným alkylem, kde substituenty jsou halogen (jako u CF_3), hydroxyskupina, nitroskupina, kyanoskupina, aminoskupina, mono- a disubstituovaná aminoskupina, jako NR_7R_{17} , $S(O)_m$ alkylem nebo $S(O)_m$ arylem, kde m je 0, 1 nebo 2, popřípadě substituovaným alkylem obsahujícím jeden až deset uhlíkových atomů, jako ethylen nebo propylen, popřípadě substituovaným alkinylem, jako je ethinyl nebo 1-propinyl, $C(O)OR_{11}$ (kde R_{11} je definován stejně jako ve vzorci I), jako volná kyselina nebo methylesterový derivát, skupina R_a , $-C(O)H$, $=O$, $=N-OR_{11}$, $-N(H)-OH$, (nebo substituované alkylové nebo arylové deriváty na dusíkové nebo oximové části), $-N(OR_b)-C(O)-R_6$, oxiran, popřípadě substituovaný aryl, jako fenyl, popřípadě substituovaný aralkyl s alkylem obsahujícím jeden až čtyři uhlíkové atomy, jako benzyl nebo fenethyl, popřípadě substituovaný heterocyklický zbytek nebo heterocyklylalkylový zbytek obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy a dále všechny zde uvedené arylové, aralkylové, heterocyklické a heterocyklylalkylové části obsahujícím mohou být jednou nebo dvakrát popřípadě substituovány halogenem, hydroxyskupinou, alkoxykupinou obsahující jeden až deset uhlíkových atomů, $S(O)_m$ alkylem, kyano-, nitro-, aminoskupinou, mono- a disubstituovanou aminoskupinou, jako je NR_7R_{17} skupina, alkylem nebo alkylem substituovaným halogenem.

Vhodná R_a skupina je 1,3-dioxyalkylenová skupina vzorce $-O-(CH_2)_s-O-$, kde s nabývá hodnot od jedné do tří, výhodně je dva a poskytuje tak 1, 3-dioxyethylenovou skupinu.

Jako R_b skupina je možný vodík, farmaceuticky přijatelný kation, aroyl nebo alkanoylová skupina obsahující jeden až deset uhlíkových atomů.



Jako R_6 skupina je možná skupina $NR_{19}R_{21}$, alkyl obsahující jeden až šest uhlíkových atomů, alkyl obsahující jeden až šest uhlíkových atomů substituovaný halogenem, alkyl obsahující jeden až šest uhlíkových atomů substituovaný hydroxylem, alkenyl obsahující
 5 dva až šest uhlíkových atomů, aryl nebo heteroaryl popřípadě substituovaný halogenem, , alkylem obsahujícím jeden až šest uhlíkových atomů, alkylem obsahujícím jeden až šest uhlíkových atomů substituovaným halogenem, hydroxylem nebo alkoxyem obsahujícím jeden až šest uhlíkových atomů.

10

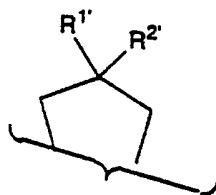
Výhodně R_{19} je vodík nebo alkyl obsahující jeden až šest uhlíkových atomů.

Výhodně R_{21} je vodík, alkyl obsahující jeden až šest uhlíkových atomů, aryl, benzyl, heteroaryl, alkyl substituovaný
 15 halogenem nebo hydroxylem, nebo fenyl substituovaný členem vybraným ze skupiny halogen, kyanoskupina, alkyl obsahující jeden až dvanáct uhlíkových atomů, alkoxykupina obsahující jeden až šest uhlíkových atomů, , alkyl obsahující jeden až šest uhlíkových atomů substituovaný halogenem, alkylthioskupina, alkylsulfonylová nebo
 20 alkylsulfinylová skupina nebo mohou R_{19} a R_{21} spolu s dusíkem na který jsou navázány tvořit kruh o pěti až sedmi členech, které mohou být popřípadě nahrazeny heteroatomy vybranými z kyslíku, síry nebo dusíku. Kruh může být nasycen, nebo může obsahovat více než jednu nenasycenou vyzbu. Výhodně je R_6 $NR_{19}R_{21}$ a R_{19} a R_{21} jsou výhodně
 25 vodíky.

Pokud je zbytek R_2 substituován skupinou NR_7R_{17} nebo NR_7R_{17} , kde alkyl obsahuje jeden až šest uhlíků, R_7 a R_{17} jsou definovány stejně jako ve vzorci I, je substituent výhodně amino,
 30 aminoalkyl nebo popřípadě substituovaná pyrolidinylová skupina.

Výhodný kruh umístěný na cyklohexylovém kruhu je v poloze 4, zejména pokud jde o kruhse šesti uhlíkovými atomy.

Pokud je cyklohexylový kruh disubstituován, je výhodně disubstituován v poloze 4, jako v:

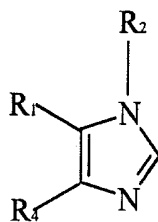


kde

R^1 a R^2 jsou nezávisle volitelné substituenty uváděné výše pro R_2 . Výhodně jsou R^1 a R^2 vodík, hydroxyl, alkyl, substituovaný alkyl, popřípadě substituovaný alkinyl, aryl, aralkyl, NR_7R_{17} a $N(R_{10})C(O)R_{11}$. Vhodně je alkyl jedno až čtyřuhlíkatý, jako methyl, ethyl nebo isopropyl, NR_7R_{17} a NR_7R_{17} alkyl, jako aminomethylamino-, aminomethyl-, aminoethylskupina, substituovaný alkyl, jako kyanomethyl-, kyanoethyl-, nitroethyl-, pyrrolidinyl, popřípadě substituovaný alkinyl, jako propinyl nebo ethinyl, aryl, jako fenyl, aralkyl, jako benzyl, nebo R^1 a R^2 spolu tvoří ketoskupinu.

Výhodné seskupení sloučenin obecného vzorce I má strukturu vzorce Ia

20

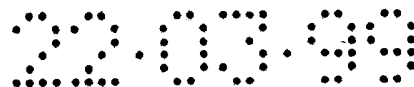


(Ia)

kde

R_1 je pyrimidinyl substituovaný alkoxykupinou obsahující jeden až čtyři uhlíky a je dodatečně nezávisle popřípadě jednou nebo vícekrát substituován halogenem, hydroxylem, alkylem obsahujícím jeden až čtyři uhlíkové atomy, alkoxykupinou obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, alkylthioskupinou obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, alkylsulfinylovou skupinou obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, CH_2OR_{12} ,

30



5 aminoskupinou, mono- nebo disubstituovanou aminoskupinou s alkyly obsahujícími jeden až šest uhlíkových atomů v každé části, $\text{NR}_{10}\text{C}(\text{O})\text{R}_C$, nebo N-heterocyklickým kruhem o pěti až sedmi členech a popřípadě obsahuje dodatečný heteroatom vybraný z kyslíku, síry a NR_{15} ,

R_2 je popřípadě substituovaný šestičlenný cykloalkylový kruh,

R_4 je fenyl popřípadě substituovaný halogenem,

10 R_{10} je nezávisle vybrán z vodíku a alkylu obsahujícího jeden až čtyři uhlíkové atomy,

15 R_C je vodík, alkyl obsahující jeden až šest uhlíkových atomů, cykloalkyl obsahující tři až sedm uhlíkových atomů, aryl, aralkyl s alkylem obsahujícím jeden až čtyři uhlíkové atomy, heteroaryl, heteroarylalkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy v alkylové části, heterocyklyl nebo heterocyklylalkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy v alkylové části, přičemž všechny tyto skupiny mohou být popřípadě substituovány.

R_{12} je vodík nebo R_{16} ,

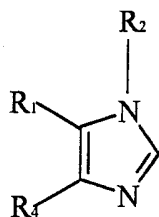
20 R_{16} je alkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, halogenem substituovaný alkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy nebo cykloalkyl obsahující tři až sedm uhlíkových atomů,

R_{15} je vodík, alkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy nebo $\text{C}(\text{Z})$ -alkylová skupina s alkylem obsahujícím jeden až čtyři uhlíkové atomy,

25 Z je kyslík nebo síra

nebo jde o jejich farmaceuticky přijatelnou sůl.

Jiné výhodné seskupení sloučenin obecného vzorce I má strukturu vzorce Ib



(Ib)

kde

5 R_1 je pyridyl substituovaný alkoxykupinou obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy a je dodatečně popřípadě nezávisle jednou nebo vícekrát substituována halogenem, hydroxylem, alkylem obsahujícím jeden až čtyři uhlíkové atomy, alkoxykupinou obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, alkylthioskupinou obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, alkylsulfinylovou skupinou obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, CH_2OR_{12} , aminoskupinou, mono- nebo disubstituovanou aminoskupinou s 10 alkylem obsahujícím jeden až šest uhlíkových atomů, $NR_{10}C(O)R_C$, nebo N-heterocyklickým kruhem o pěti až sedmi členech a popřípadě obsahuje dodatečný heteroatom vybraný z kyslíku, síry a NR_{15} , 15

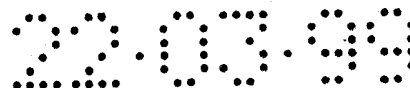
R_2 je popřípadě substituovaný šestičlenný cykloalkylový kruh,

R_4 je fenyl popřípadě substituovaný halogenem,

20 R_{10} je nezávisle vybrán z vodíku a alkylu obsahujícího jeden až čtyři uhlíkové atomy,

25 R_C je vodík, alkyl obsahující jeden až šest uhlíkových atomů, cykloalkyl obsahující tři až sedm uhlíkových atomů, aryl, aralkyl s alkylem obsahujícím jeden až čtyři uhlíkové atomy v alkylové části, heteroaryl, heteroarylalkyl s alkylem obsahujícím jeden až čtyři uhlíkové atomy, heterocyklyl nebo heterocyklylalkylalkylem s alkylí obsahujícími jeden až čtyři uhlíkové atomy v každé alkylové části, přičemž všechny tato skupiny mohou být popřípadě substituovány,

R_{12} je vodík nebo R_{16} ,



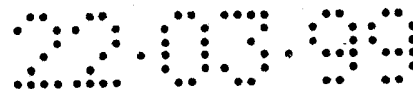
R_{16} je alkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, halogenem substituovaný alkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy nebo cykloalkyl obsahující tři až sedm uhlíkových atomů,

5 R_{15} je vodík, alkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy nebo C(Z)-alkylová skupina s alkylem obsahujícím jeden až čtyři uhlíkové atomy,

Z je kyslík nebo síra

nebo jde o jejich farmaceuticky přijatelnou sůl.

10 Pokud zde užíváme termínu „popřípadě substituovaný“, s výjimkou případů definovaných na místě, budou míněny takové skupiny jako halogen, jako fluor, chlor, brom a jod, hydroxyskupina, alkyl obsahující jeden až deset uhlíkových atomů substituovaný
15 hydroxylem, alkoxyskupina obsahující jeden až deset uhlíkových atomů, jako methoxy a ethoxy, S(O)_malkyl, kde m je 0, 1 nebo 2, jako methylthio, methylsulfinyl nebo methylsulfonyl, amino, mono- a disubstituovaná aminoskupina, jako NR₇R₁₇ skupina, nebo kde R₇ a R₁₇ mohou spolu s dusíkem na němž jsou navázány tvořit cyklus t a vytvořit pěti až sedmičlenný kruh, který popřípadě obsahuje dodatečný
20 heteroatom vybraný z kyslíku, síry a dusíku, alkyl obsahující jeden až deset uhlíkových atomů, cykloalkyl nebo cykloalkylalkyl, jako je methyl, ethyl, propyl, isopropyl, terc.-butyl atd., nebo cyklopropylmethyl, alkyl obsahující jeden až deset uhlíkových atomů substituovaný halogenem, jako -CF₂CF₂H nebo CF₃, popřípadě
25 substituovaný aryl, jako fenyl, nebo popřípadě substituovaný aralkyl, jako benzyl nebo fenethyl, kde tyto arylové skupiny mohou také být jednou nebo dvakrát substituovány halogenem, hydroxyskupinou, hydroxyskupinou substituovaným alkylem, alkoxyskupinou obsahující jeden až deset uhlíkových atomů, S(O)_malkylem, aminoskupinou,
30 mono- a disubstituovanou aminoskupinou, jako skupinou NR₇R₁₇, alkylem nebo CF₃.



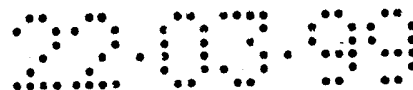
Ve výhodném poddruhu sloučenin obecného vzorce I je R_1 2-methoxy-4pyridyl nebo 2-methoxy-4-pyrimidinyl, R_2 je popřípadě substituovaný cykloalkyl obsahující čtyři nebo šest atomů a R_4 je fenyl nebo popřípadě substituovaný fenyl. Ve výhodnějším poddruhu je R_4 fenyl nebo jednou či dvakrát substituovaný fenyl chlorem, fluorem, alkoxykupinou obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, $-S(O)_m$ alkylem, methansulfonamido- nebo acetamidokupinou a R_2 je cyklohexyl nebo cyklohexyl substituovaný methylem, fenylem, benzylem, aminoskupinou, acetamidem, aminomethylem, aminoethylem, kyanomethylem, kyanoethylem, hydroxyskupinou, nitroethylem, pyridinylem, ethinylem, 1-propinylem, skupinami $=O$, $O-CH_2O-$, $=NOR_{11}$, kde R_{11} je vodík, alkyl nebo aryl, NHOH nebo $N(OH)-C(O)-NH_2$.

Vhodné farmaceuticky přijatelné soli jsou odborníkovi v oboru dobře známé a zahrnují základní soli anorganických a organických sloučenin, jako kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, sírové, fosforečné, methansulfonové, ethansulfonové, octové, jablečné, vinné, citrónové, mléčné, oxalové, jantarové, fumarové, maleinové, benzoové, salicylové, fenyloctové a mandlové. Navíc mohou být farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I tvořeny také s farmaceuticky přijatelným kationtem, například pokud substituent obsahuje karboxylovou skupinu. Vhodné farmaceuticky přijatelné kationty jsou odborníkovi v oboru dobře známé a zahrnují alkalické kovy, kovy alkalických zemin, amonný kation a kvartérní amoniové kationty.

Následující termíny používané v tomto vynálezu znamenají:

„halogen“ zahrnuje halogeny: fluor, chlor, brom a jod,

„alkyl obsahující jeden až deset uhlíkových atomů“ nebo „alkyl“ zahrnuje jak rovný, tak větvený řetězec radikálů obsahujících jeden až deset uhlíkových atomů, s výjimkou toho když je délka řetězce jinak



omezena, a zahrnuje, ale není jimi omezen, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sekundární butyl, isobutyl, terc.-butyl, n-pentyl a podobné.

5 Termín „cykloalkyl“ je zde používán ve smyslu cyklického radikálu, výhodně obsahujícího tři až osm uhlíkových atomů, zahrnujícího, ale ne omezeného na, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl a podobné.

10 Termín „cykloalkenyl“ je zde používán ve všech případech ve smyslu cyklického radikálu, výhodně obsahujícího pět až osm uhlíkových atomů, který má minimálně jednu dvojnou vazbu, zahrnujícího, ale nikoli jimi omezeného, cyklopentenyl, cyklohexenyl a podobné.

15 Termín „alkenyl“ je zde používán ve všech případech k označení přímého nebo větveného zbytku se dvěma až deseti uhlíkovými atomy, pokud není délka řetězce omezena jinak, a zahrnuje, bez omezení na tyto možnosti, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl a podobně.

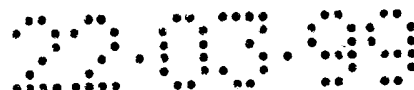
20

„Aryl“ je fenyl a naftyl,

„Heteroaryl“ (ať již samotný, nebo v libovolném spojení jako „heteroaryloxy“ nebo „heteroarylalkyl“) je pětičlenný až desetičlenný aromatický systém kruhů, ve kterém jeden nebo více kruhů obsahuje jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny sestávající z dusíku, kyslíku a síry, jako jsou pyrol, pyrazol, furan, thiofen, chinolin, isochinolin, chinazolin, pyridin, pyrimidin, oxazol, thiazol, thiadiazol, thiazol, imidazol nebo benzimidazol, aniž by byl výčet na ně

25

30 omezen.



„Heterocyklický“ (ať již samotný, nebo v libovolném spojení jako „heterocyklylalkyl“) je nasycený nebo částečně nenasycený čtyř až desetičlenný systém kruhů, ve kterém jeden nebo více kruhů obsahuje jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny sestávající z dusíku, kyslíku a síry, jako jsou pyrolidin, piperidin, piperazin, morfolin, tetrahydropyran nebo imidazolidin, aniž by výčet byl na ně omezen.

Termín „aralkyl“ nebo „heteroarylalkyl“ nebo „heterocyklylalkyl“ je zde používán ve smyslu alkylu obsahujícího jeden až čtyři uhlíkové atomy, jak je definován výše, navázaného na aryl, heteroaryl nebo heterocyklický zbytek, jak jsou zde též definovány ledaže by se určilo jinak.

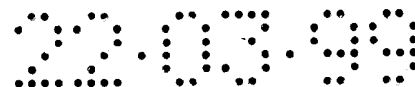
„Sulfinyl“ je oxid síry $S(O)$ odpovídajícího sulfidu, termín „thio“ se týká sulfidu a termín sulfonyl se týká plně oxidované SO_2 skupiny.

„Aroyl“ je skupina $C(O)Ar$, kde Ar je fenyl, naftyl nebo aralkylový derivát jak je definován výše, přičemž tato skupina zahrnuje, ale není jimi omezena, benzyl a fenethyl.

„Alkanoyl“ je $C(O)alkyl$ s 1 až 10 uhlíkovými atomy, kde alkyl je definován výše.

Připouští se, že sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou existovat jako stereoizomery, regioizomery nebo diastereoizomery. Tyto sloučeniny mohou obsahovat jeden nebo více asymetrických uhlíkových atomů a mohou existovat v racemické nebo opticky aktivní formě. Všechny tyto sloučeniny jsou zahrnuty v rozsahu tohoto vynálezu.

Doložené sloučeniny obecného vzorce I zahrnují:



- 1-(4-oxocyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol
- cis-1-(4-hydroxycyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol
- 5 trans-1-(4-hydroxycyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol
- 1-(4-oxocyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methylthio)pyrimidin-4-yl]imidazol
- trans-1-(4-hydroxycyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methylthio)pyrimidin-4-yl]imidazol
- 10 1-(4-oxocyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-hydroxy)pyrimidin-4-yl]imidazol
- 1-(4-oxocyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-isopropoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol
- 15 1-(4-hydroxycyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-isopropoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol
- trans-1-(4-hydroxy-4-methylcyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol
- cis-1-(4-hydroxy-4-methylcyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol
- 20 trans-1-(4-hydroxycyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-ethoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol

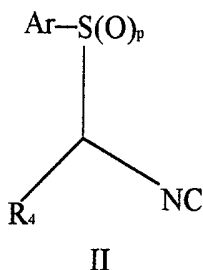
Sloučeniny obecného vzorce I mohou být získány aplikací
 25 syntetických postupů, některé z nich jsou ukázány na následujících
 schématech I-VIII. Syntézy poskytnuté na těchto schématech jsou
 aplikovatelné pro výrobu sloučenin obecného vzorce I s výběrem
 různých R₁, R₂ a R₄ skupin, které podléhají reakcím, používají
 nepovinné substituenty, které jsou vhodně chráněny, aby dosáhly
 30 kompatibility se zde nastíněnými reakcemi. Následné odstranění
 ochrany v těchto případech poskytuje sloučeniny povahy obecně
 popsané. Jakmile bylo zavedeno jedno imidazolové jádro, další
 sloučeniny obecného vzorce I mohou být získány použitím



standardních technik pro záměnu funkčních skupin, v technice dobře známých.

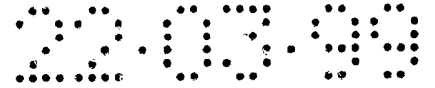
Například se získá $-C(O)NR_{13}R_{14}$ z CO_2CH_3 s nebo bez
 5 katalýzy kyanidem kovu, např. $NaCN$, a $HNR_{13}R_{14}$ v CH_3OH , $-OC(O)R_3$ z $-OH$ s např. $ClC(O)R_3$ v pyridinu, $-NR_{10}-C(S)NR_{13}R_{14}$ z $-NHR_{10}$ s alkylisothiokyanátem nebo thiokyanatou kyselinou, $NR_6C(O)OR_6$ z NHR_6 s alkylchlorformiátem, $-NR_{10}C(O)NR_{13}R_{14}$ z NHR_{10} reakcí s isokyanátem, např. $HN=C=O$ nebo $R_{10}N=C=O$, $NR_{10}-C(O)R_3$ z $-NHR_{10}$ reakcí s $Cl-C(O)R_3$ v pyridinu, $-C(=NR_{10})NR_{13}R_{14}$ z $-C(NR_{13}R_{14})SR_3$ s $H_3NR_3^+OAc$ zahříváním v alkoholu, $-C(NR_{13}R_{14})SR_3$ z $-C(S)NR_{13}R_{14}$ s R_6-I v inertním rozpouštědle, např. acetonu, $-CSNR_{13}R_{14}$ (kde R_{13} a R_{14} není vodík) z $C(S)NH_2$ s $HNR_{13}R_{14}$, $-C(=NCN)-NR_{13}R_{14}$ z $-C(=NR_{13}R_{14})-SR_3$ NH_2CN
 10 zahříváním v bezvodém alkoholu, alternativně z $-C(=NH)-R_{13}R_{14}$ reakcí s $BrCN$ a $NaOEt$ v ethanolu, $-NR_{10}-C(NCN)SR_8$ z NHR_{10} reakcí s $(R_8S)_2C=NCN$, $-NR_{10}SO_2R_3$ reakcí z $-NHR_{10}$ s $ClSO_2R_3$ zahříváním v pyridinu, $-NR_{10}C(S)R_3$ z $-NR_{10}C(O)R_8$ reakcí s Lawessonovým činidlem [2,4-bis-(4-methoxyfenyl)-1,3,2,4-dithiadifosfoetan-2,4-disulfid], $-NR_{10}SO_2CF_3$ z $-NHR_6$ s anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové, a bázi kde R_3 , R_6 , R_{10} , R_{13} a R_{14} jsou stejně definovány jako ve vzorci I.

Jako další aspekt poskytuje tento vynález sloučeniny obecného
 25 vzorce II, které mají vzorec



kde

30 p je 0 nebo 2,



R_4 je definován stejně jako u obecného vzorce I a

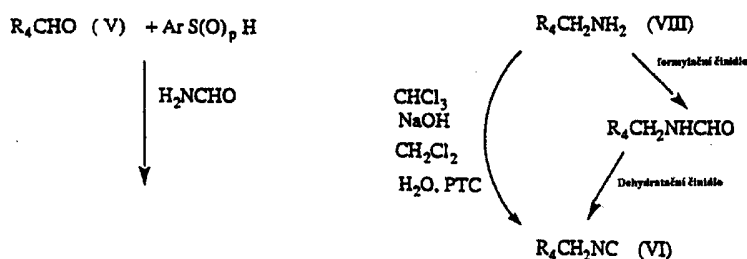
Ar je popřípadě substituovaný aryl jak je definován výše.

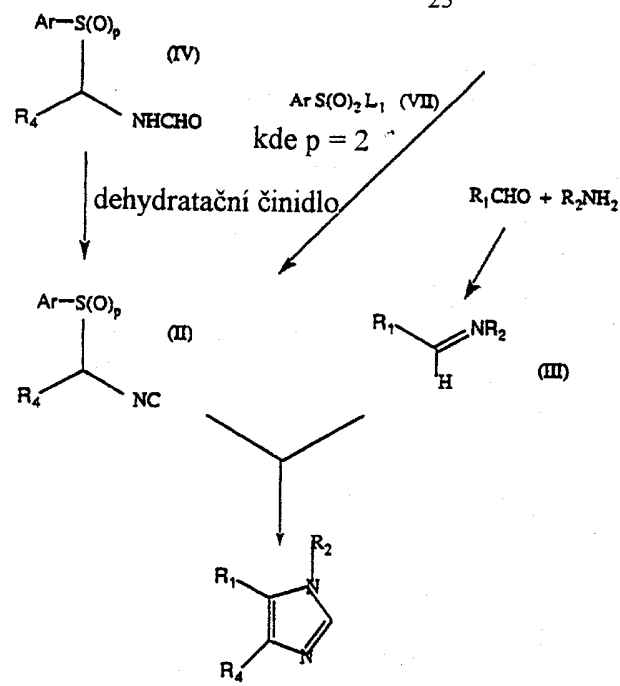
Výhodně je Ar fenyl popřípadě substituovaný alkylem obsahujícím jeden až čtyři uhlíkové atomy, alkoxy skupinou obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, nebo halogenem. Výhodně je Ar fenyl nebo 4-methylfenyl, tj. tosyl derivát. Sloučeniny obecného vzorce II se pokládají za nové, za předpokladu, že Ar je tosyl a p je 0 nebo 2, pak R_4 je nesubstituovaný fenyl.

Prekursory skupin R_1 , R_2 a R_4 mohou být jiné skupiny R_1 , R_2 a R_4 , které mohou být zaměněny aplikací standardních technik záměny funkčních skupin. Například sloučenina obecného vzorce I, kde R_2 je alkyl obsahující jeden až deset uhlíkových atomů substituovaný halogenem, může být převedena na derivát s alkyl- N_3 s alkylem obsahujícím jeden až deset uhlíkových atomů, reakcí s výhodnou azidovou solí a potom, je-li požadováno, může být redukována na odpovídající sloučeninu alkyl- NH_2 , s alkylem obsahujícím jeden a deset uhlíkových atomů, která obratem může zreagovat s $R_{18}S(O)_2X$, kde X je halogen (např. chlor) za vzniku odpovídající sloučeniny $NHS(O)_2R_{18}$ alkylem s alkylem obsahujícím jeden a deset uhlíkových atomů.

Alternativně sloučenina obecného vzorce I, kde R_2 je alkyl obsahující jeden až deset uhlíkových atomů substituovaný halogenem, může být podrobena reakci s aminem $R_{13}R_{14}NH$, za vzniku odpovídající sloučeniny alkyl- $R_{13}R_{14}NH$ s alkylem obsahujícím jeden a deset uhlíkových atomů nebo může být reagována s alkalickou solí $R_{18}SH$ na odpovídající sloučeninu alkyl- SR_{18} s alkylem obsahujícím 1 až 10 atomů uhlíku.

30

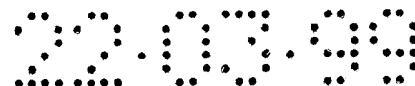




Schema I

Podle schematu I jsou sločeniny obecného vzorce I výhodně připravovány reakcí sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III, kde p je 0 nebo 2, R_1 , R_2 a R_4 jsou definovány stejně jako pro vzorec I, nebo jsou prekursorů skupin R_1 , R_2 a R_4 a Ar je popořipadi substituovaná fenylová skupina a poté, je-li to nezbytné, jsou zaměněny skupiny R_1 , R_2 a R_4 na skupiny R_1 , R_2 a R_4 . Je zjištěno, že $R_2\text{NH}_2$ reaguje s $R_1\text{CHO}$ za vzniku iminu, pokud skupina R_2 ve vzorci III obsahuje reaktivní funkční skupinu, jako je primární nebo sekundární amin, alkohol nebo thiol, může tato skupina vyžadovat vhodnou chránicí skupinu. Vhodná chránicí skupina může být nalezena v knize T.W. Greena Protecting Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, New York, (1991), z níž jsou do tohoto vynálezu zahrnuty údaje v odkazech. Například pokud obsahuje skupina R_2 jako substituční skupinu heterocyklický kruh, jako piperidinový kruh, je dusík chráněn skupinou jako t-Boc, CO_2R_{18} nebo substituovanou aralkylovou skupinou.

Reakce probíhá výhodně při teplotě místnosti, nebo za chlazení (např. od -50°C do 10°C) nebo za zahřívání v inertním rozpouštědle jako methylenchloridu, DMF, tetrahydrofuranu, toluenu, acetonitrilu nebo dimethoxyethanu v přítomnosti příslušné báze jako 1,8-diazobicyklo[5,4,0]undec-7-enu (DBU) nebo guanidinové báze jako 1,5,7-triaza-bicyklo[4,4,0]dec-5-enu (TBD). Meziprodukt obecného

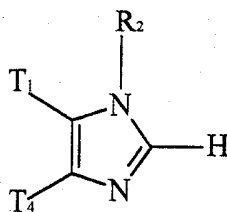


vzorce II se ukázal být velmi stabilní a schopný skladování po dlouhou dobu. Výhodně je p rovno 2.

5 Reakce sloučeniny obecného vzorce II, kde $p = 2$, se sloučeninou obecného vzorce III ve schématu I dává důsledně vyšší výtěžky sloučeniny obecného vzorce I než pokud je $p = 0$. Navíc reakce sloučeniny obecného vzorce II, kde $p = 2$ je více přitažlivá ekonomicky a vzhledem k životnímu prostředí. Pokud je $p = 0$, je výhodné používané rozpouštědlo methylenchlorid, který je vzhledem
10 k životnímu prostředí neatraktivní pro velké výroby a výhodná báze, TBD, je také drahá a produkuje některé vedlejší produkty a nečistoty, ve srovnání s použitím komerčně přitažlivé syntézy ($p = 2$) jak je popsáno dále v tomto vynálezu.

15 Jak je zmíněno, schéma I využívá 1,3-dipolární cykloadice aniontu substituovaného arylthiomethylisokyanidu (pokud $p = 0$) na imin. Přesněji tato reakce vyžaduje silnou bázi, jako je aminová báze, aby se použila pro deprotonační krok. Komerčně dostupný TBD je preferován, ačkoli také mohou být použity terc.-butoxid,
20 hexamethyldisilazid lithný, sodný nebo draselný. Zatímco preferovaným rozpouštědlem je methylenchlorid, mohou se použít jiná halogenovaná rozpouštědla, jako chloroform, tetrachlormethan, ethery, jako THF, DME, DMF, diethylether, terc.-butylmethylether, stejně tak jako acetonitril, toluen nebo jejich směsi. Reakce může probíhat od asi
25 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do asi $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodně od asi $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do asi $23\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodněji od asi $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do asi $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a nejvýhodněji kolem $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ pro reakce kde R_1 je pyrimidinová skupina. Pro sloučeniny, kde R_1 je pyridyl se zjistilo, že se různé reakční podmínky jak teploty, tak rozpouštědla, mohou být nezbytné, jako pokles teploty na asi $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ nebo změna rozpouštědla
30 na THF.

V dalším postupu mohou být sloučeniny obecného vzorce I připraveny kondenzací vhodného derivátu sloučeniny obecného vzorce IX:



(IX)

kde

- 5 T₁ je vodík a
 T₄ je R₄, nebo případně
 T₁ je R₁ a
 T₄ je vodík,
- 10 přičemž R₁, R₂ a R₄ jsou výše definované,
- s i) pokud T₁ je vodík, vhodným derivátem heteroarylového kruhu R₁H za kruh připojujících podmínek, k dosažení kondenzace heteroarylového kruhu R₁ na imidazolové jádro v poloze 5,
- 15 ii) pokud je T₄ vodík, vhodným derivátem arylového kruhu R₄H, za kondenzačních podmínek k připojení arylového kruhu R₄ na imidazolové jádro v poloze 4.

20 Takové reakce připojení arylového nebo heteroarylového kruhu jsou odborníkovi v oboru dobře známé. Obecně je organokovový syntetický ekvivalent aniontu jedné složky kondenzován s reaktivním derivátem druhé složky za přítomnosti vhodného katalyzátoru. Aniontový ekvivalent může být tvořen buď imidazolem obecného

25 vzorce IX, v tomto případě arylová nebo heteroarylová sloučenina poskytuje reaktivní derivát, nebo arylovou nebo heteroarylovou sloučeninou, kde poskytuje reaktivní derivát imidazolu. Proto vhodné deriváty obecného vzorce IX nebo arylové nebo heteroarylové kruhy obsahují organokovové deriváty, jako organochořecnaté,

30 vhodné reaktivní deriváty zahrnující brom-, jod-, fluorsulfonátové a

trifluormethansulfonátové deriváty. Vhodné postupy jsou popsány v WO 91/19497, z něhož jsou začleněny informace v odkazech tohoto vynálezu.

- 5 Vhodné organohořečnaté a organozinečnaté deriváty sloučeniny obecného vzorce IX mohou být podrobeny reakci s halogenovým, fluorsulfonatovým nebo trifluormethansulfonovým derivátem heteroarylového nebo arylového kruhu v přítomnosti kruhu
- 10 připojujícího katalyzátoru, jako je palladium (0) nebo palladnatý katalyzátor, následujícím postupem který uveřejnili Kumada a kol., Tetrahedron letters 22, 5319 (1981). Takový vhodný katalyzátor obsahuje tetrakis-(trifenyfosfin)palladium a $\text{PdCl}_2[1,4\text{-bis-}$
- 15 $\text{)}\text{difenyfosfin})\text{butan}$, popřípadě v přítomnosti chloridu lithného a báze, jako triethylaminu. Navíc může být používán pro připojení arylového kruhu nikelnatý katalyzátor, jako $\text{NiCl}_2(1,2\text{-bifenyfosfin})\text{ethan}$
- 20 následujícím postupem, který uveřejnili Pridgen a kol.. J. Org. Chemistry, 47, 4319 (1982). Vhodná reakční rozpouštědla obsahují hexamethylfosforamid. Pokud je heteroarylový kruh 4-pyridyl, vhodné deriváty zahrnují 4-brom- a 4-jodpyridin a fluorsulfonové a
- 25 trifluormethansulfonové estery 4-hydroxypyridinu. Podobně vhodné deriváty pro případ, že arylovým kruhem je fenyl, zahrnují bromové, fluorsulfonátové, trifluormethansulfonové a výhodně jodové deriváty. Vhodné organohořečnaté a organozinečnaté deriváty mohou být získány reakcí sloučeniny obecného vzorce IX nebo jejího
- 30 bromderivátu s alkylolithiem za vzniku odpovídajícího lithného činidla deprotonací, respektive výměnou iontu kovu. Tento lithný meziprodukt může být poté podroben reakci s nadbytkem halogenidu hořečnatého nebo zinečnatého za vzniku odpovídajícího organokovového činidla.

30

Trialkylcínový derivát sloučeniny obecného vzorce IX může být podroben působení bromového, fluorsulfonového, trifluormethansulfonového nebo, výhodně, jodového derivátu

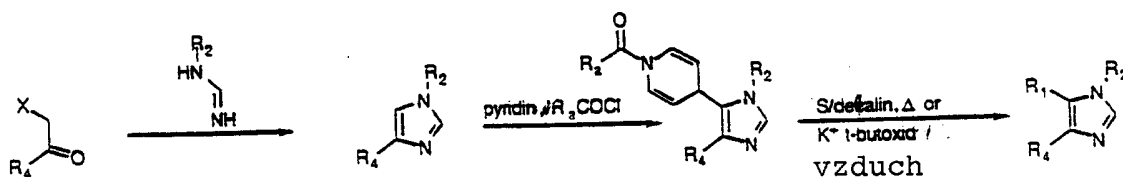


sloučeniny s arylovým nebo heteroarylovým kruhem ve vhodném rozpouštědle, jako v tetrahydrofuranu, výhodně obsahujícím 10 % hexamethylfosforamidu, v přítomnosti vhodného kondenzačního katalyzátoru, jako katalyzátoru na bázi palladia, například tetrakis-
5 (trifenylfosfin)palladia, metodou, kterou popsal Stille, J. Amer. Chem. Soc., 109, 5478 (1987), US patenty č. 4 719 218 a 5 002 942, nebo použitím palladnatého katalyzátoru v přítomnosti chloridu lithného, popřípadě s přídavkem báze, jako triethylaminu, v inertním rozpouštědle, jako v dimethylformamidu. Trialkylcínové deriváty
10 mohou být vhodně získávány zavedením atomu kovu do odpovídající sloučeniny obecného vzorce IX lithiačním činidlem jako je s-butyllithium nebo n-butyllithium v etherovém rozpouštědle, jako v tetrahydrofuranu, nebo reakcí bromderivátu sloučeniny obecného vzorce IX s alkyllithiem, následovanou v každém případě reakcí s
15 trialkylcínhalogenidem. Alternativně může být bromderivát sloučeniny obecního vzorce IX podroben působení vhodné heteroaryltrialkylcínové nebo aryltrialkylcínové sloučeniny v přítomnosti katalyzátoru, jako tetrakis-(trifenylfosfin)palladia při podmínkách podobných těm, které byly popsány dříve.

20 Použitelné jsou rovněž deriváty kyseliny borité. Proto mohou být vhodné deriváty sloučeniny obecného vzorce IX, jako bromové, jodové, trifluormethansulfonové nebo fluorsulfonátové deriváty podrobeny reakci s heteroaryl- nebo arylboritou kyselinou v přítomnosti palladiového katalyzátoru, jako tetrakis-
25 (trifenylfosfin)palladia nebo $\text{PdCl}_2[1,4\text{-bis-difenylfosfin}]$ butanu, v přítomnosti zásady, jako uhličitanu sodného, v podmínkách zpětného toku v rozpouštědle jako dimethoxyethanu, (viz Fischer a Haviniga, Rec. Trav. Chim. Pays. Bas, 84, 439 (1965), Snieckus V. Tetrahedron Lett. 29, 2135, (1988) a Terashimia M., Chem. Pharm. Bull. 11, 4755 (1985)). Mohou být užity rovněž bezvodé podmínky, například
30 rozpouštědlo jako DMF, při teplotě kolem 100 °C v přítomnosti palladnatého katalyzátoru (viz Thompson W.J. a kol., J. Org. Chem. 49, 5237 (1984)). Vhodné deriváty kyseliny borité mohou být



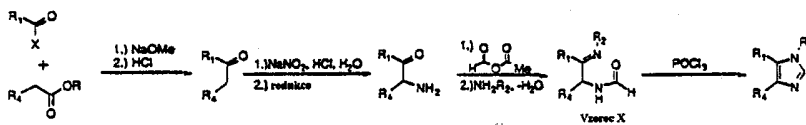
Sloučeniny obecného vzorce I mohou být také připraveny postupem, který zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce IX, kde T_1 je vodík, s N-acyl-heteroarylovou solí, podle metody uveřejněné v US patentu 4 803 279, US patentu 4 719 218, a US patentu 5 002 942, aby poskytla meziprodukt, ve kterém je heteroarylový kruh navázán na imidazolové jádro a je přítomen jako jeho 1,4-dihydroderivát. Tento meziprodukt může být podroben oxidačně-deacylačním podmínkám (schéma II). Heteroarylová sůl, například sůl pyridinu, může být buď předpřipravena, nebo výhodněji připravena in situ přidáním substituovaného karbonylhalogenidu (jako acylhalogenidu, aroylhalogenidu, arylalkylhalogenformiátového esteru nebo, výhodně, alkylhalogenformiátu, jako acetylbromidu, benzoylchloridu, benzylchloroformátu nebo výhodně, ethylchlorformiátu) do roztoku sloučeniny obecného vzorce IX v heteroarylové sloučenině R_1H nebo v inertním rozpouštědle, jako v dichlormethanu, do kterého byla heteroarylová sloučenina přidána. Vhodné deacylační a oxidační podmínky jsou popsány v US patentech č. 4 803 279, 4 719 218 a 5 002 942, přičemž tyto odkazy jsou tímto včleněny se zřetelem k jejich úplnosti. Vhodné oxidační systémy obsahují síru v inertním rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, jako dekalin, dekalin a bis-(2-methoxyethyl)ether, p-cymen, xylen nebo 1,3,5-trimethylbenzen, za podmínek zpětného toku nebo, výhodně, terc.-butoxidu draselného v terc.-butanolu se suchým vzduchem nebo kyslíkem.



V dalším postupu, zobrazeném níže na schématu III, mohou být sloučeniny obecného vzorce I připraveny ze sloučeniny obecného vzorce X termicky nebo s pomocí cyklizujícího činidla, jako oxychloridu fosforečného nebo chloridu fosfitého (viz Engel a Steglich, Liebigs Ann. Chem., 1916, (1978) a Strzybny a kol.,

J.Org.Chem., 28, 3381, (1963)). Sloučeniny obecného vzorce X mohou být získány například acylací odpovídajícího α -ketoaminu aktivovaným derivátem formiátu, jako odpovídajícím anhydridem, za standardních acylačních podmínek, následovanou tvorbou iminu s

5 R_2NH_2 . Aminoketon může být odvozen od základního ketonu oxaminací a redukcí a potřebný keton může být obratem získán dekarboxylací β -ketoesteru získaného z kondenzace aryl (heteroaryl) esteru kyseliny octové s R_1COX .

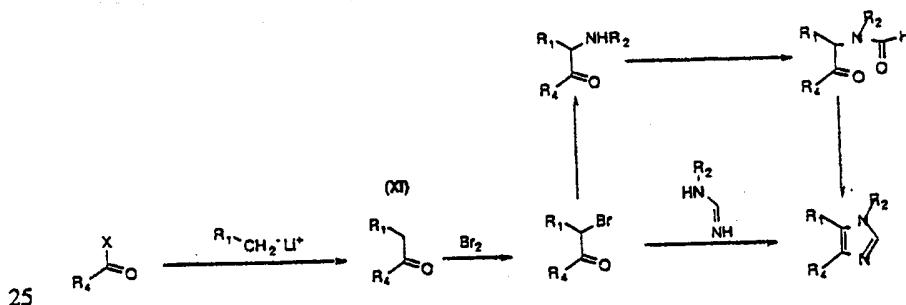


schema III

Na schématu IV zobrazeném níže jsou dva různé způsoby,

15 kterré užívají keton (obecný vzorec XI) k přípravě sloučeniny obecného vzorce I. Heterocyklický keton obecného vzorce XI je připraven adicí aniontu alkylheterocyklu, jako 4-methylchinolinu (připraveném jeho reakcí s alkylithiem, jako n-butyllithiem) na N-alkyl-O-alkoxybenzamid, ester nebo jiný vhodný aktivovaný derivát

20 toho samého oxidačního stavu. Alternativně aniont může kondenzovat s benzaldehydem za vzniku alkoholu, který je poté oxidován na keton vzorce XI.



V dalším postupu může být připravena N-substituovaná sloučenina obecného vzorce I působením aniontu amidu obecného vzorce XII:



kde

R_1 a R_2 mají výše uvedený význam,

s

10 a) nitrilem obecného vzorce XIII:



kde

R_4 je definován stejně jako v předešlém, nebo

15 b) přebytkem acylhalogenidu například acylchloridu obecného vzorce XV:



kde

20 R_4 je definován stejně jako v předešlém a

Hal je halogen,

nebo odpovídajícím anhydridem za vzniku bis-acetylovaného meziproductu, který je poté podroben působení zdroje amoniaku, jako octanu amonného.

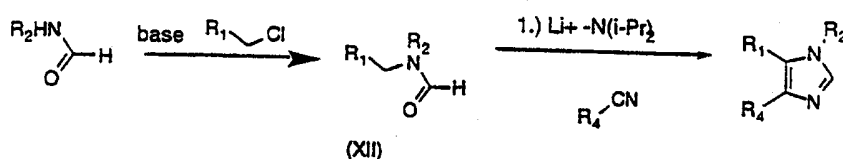
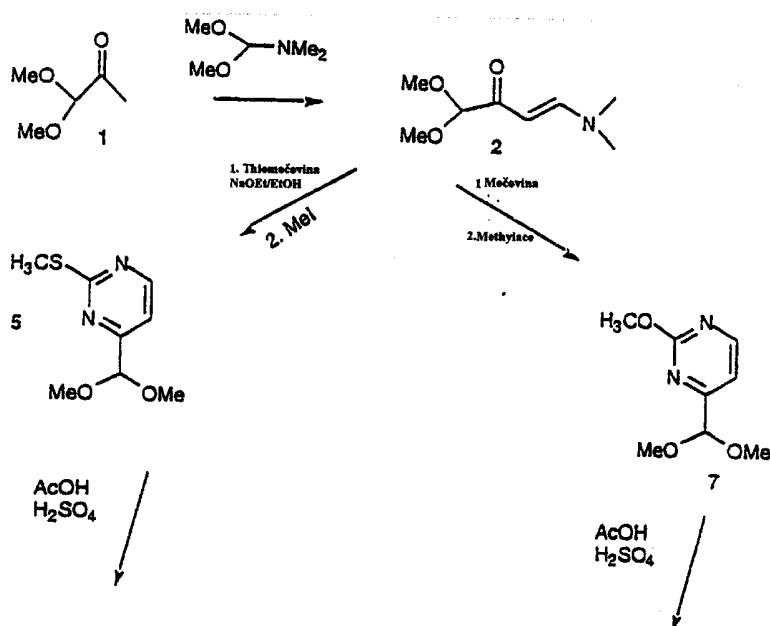


Schéma V

Jedna varianta této cesty je zobrazena na předchozím schématu V. Primární amin (R_2NH_2) je podroben působení halogenmethylheterocyklu obecného vzorce R_1CH_2X za vzniku sekundárního aminu, který je poté převeden na amid standardními technikami. Alternativně může být amid připraven alkylací formamidu s R_1CH_2X jak je zobrazeno na schématu V. Deprotonací tohoto amidu silnou amidovou zásadou, jako lithium di-iso-propylamidem nebo bis-(trimethylsilyl)amidem sodným, následovanou přidáním přebytku aroylchloridu se získá bis-acetylovaná sloučenina, která je poté uzavřena zahříváním v kyselině octové obsahující octan amonný za vzniku imidazolové sloučeniny obecného vzorce I. Alternativně může být anion amidu podroben reakci se substituovaným arylnitrilem, přičemž přímo vzniká imidazol obecného vzorce I.

Následující popis a schémata jsou dalším příkladem postupu dříve popsaného na schématu I. Různé deriváty pyrimidinaldehydových derivátů 6,7 a 8, jak je zobrazeno na schématu VI níže, mohou být připraveny modifikací postupu který uveřejnili Bredereck a kol. (Chem.Ber. 97, 3407, (1964)), jehož odkaz je včleněn do tohoto vynálezu. Pyrimidinaldehydy jsou poté použity jako meziproduct v syntéze, jak je zde dále popsáno.



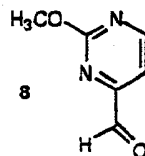
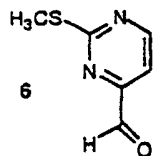


Schéma VI

Reakci iminů s tosylmethyl isonitrily byla poprvé publikoval van
 5 Leusenem (van Leusen a kol., J.Org.Chem., 42, 1153 (1977)). Byly
 publikovány následující podmínky: terc.-butylamin ($t\text{BuNH}_2$) v
 dimethoxyethanu (DME), K_2CO_3 v methanolu a NaH v DME. Po
 přezkoušení těchto podmínek se pokaždé zjistila nízká výtěžnost
 produktů. Byla provozována také druhá cesta zahrnující výměnu aminu
 10 za vzniku terc.-butyl iminu, s následnou reakcí s isokyanidem za vzniku
 1-terc.-butyl-imidazolu. To pravděpodobně povede k používání
 kteréhokoli primárního aminu jako báze. Sekundární aminy mohou být
 použity, ačkoli nejsou výhodné, ale mohou také pomalu rozkládat
 isonitril. Reakce bude pravděpodobně vyžadovat trojnásobný přebytek
 15 aminu aby proběhla úplně, při přibližně 50% izolovaném výtěžku.
 Bráněné sekundární aminy (diisopropylamin), ačkoli jejich použití je
 velmi pomalé a obecně nepříliš efektivní. Použití terciárních nebo
 aromatických aminů, jako pyridinu a triethylaminu, nedávalo žádnou
 reakci po jistých testovacích podmínkách, ale basičtější typy, jako DBU
 20 a 4-dimethylaminopyridin (DMAP), ačkoli pomalu, vytvářely nějaké
 produkty a proto mohou být vhodné pro použití zde uváděné.

Jak je zobrazeno na schématech VII a VIII níže, mohou být
 25 pyrimidinaldehydy ze schématu VI kondenzovány s primárním aminem
 za vzniku iminu, který může být výhodně izolován nebo podroben
 reakci *in situ*, s žadáným isonitrilem za přítomnosti různých vhodných
 bází a rozpouštědel, jak je zde popsáno, aby se poskytly 5-(4-
 pyrimidinyl)-imidazoly, kde R_2 a R_4 jsou definovány stejně, jako pro
 sloučeniny obecného vzorce I.

30

Jedna výhodná metoda pro přípravu sloučenin obecného vzorce
 I je ukázána níže na schématu VII. Iminy jsou připravené a izolované
 v samostatném kroku, kde často vznikají dehty které se těžko
 odstraňují. Černá barva se také často přenáší i do konečného produktu.
 35 Pro výrobu různých iminů se často používaly produkty a pro životní
 prostředí málo přijatelná rozpouštědla, jako CH_2Cl_2 .

Tato reakce, kde $p = 2$, vyžaduje, aby probíhala, vhodnou bází. Reakce potřebuje dosti silnou bází, aby odštěpila proton z isonitrilu. Vhodné báze zahrnují aminy, uhličitany, hydridy nebo alkyl-
 5 či aryllithiové sloučeniny, nebo jejich směsi. Báze zahrnují, ale nejsou jimi omezeny, uhličitán draselný, uhličitán sodný, primární a sekundární aminy, jako terc.-butylamin, diisopropylamin, morfolin, piperidin, pyrrolidin a jiné nenukleofolní báze, jako DBU, DMAP a 1,4-diazylbicyklo[2,2,2]oktan (DABCO).

10

Vhodná rozpouštědla pro použití podle tohoto vynálezu zahrnují, ale nejsou na ně omezena, N,N-dimethylformamid (DMF), MeCN, halogenovaná rozpouštědla, jako dichlormethan nebo chloroform, tetrahydrofuran (THF), dimethylsulfoxid (DMSO),
 15 alkoholy, jako methanol nebo ethanol, benzen, toluen, DME nebo EtOAc. Výhodná rozpouštědla jsou DMF, DME, THF nebo MeCN, výhodnější je DMF. Isolace produktu může být obvykle provedena přidáním vody a filtrací produktu jako čisté sloučeniny. Směs je nenukleofilní, takže neobsahuje žádné rozkladné produkty isonitrilu.

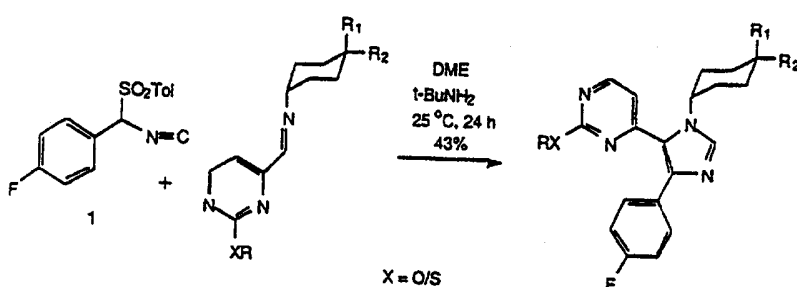


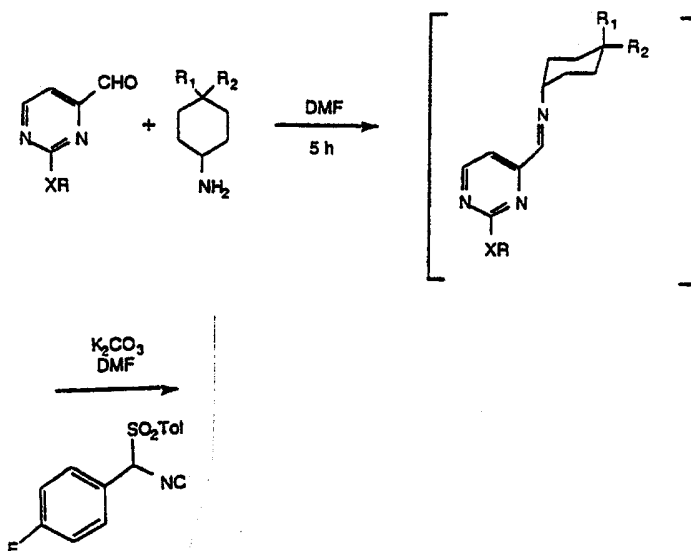
Schéma VII

Zatímco není vhodná pro velkovýrobu, je pravděpodobně potřebná adice NaH, namísto terc.-butylaminu, na isonitril, asi při teplotách pod 25 °C (v THF). Navíc BuLi se často uvádí jako efektivní
 30 báze pro deprotonaci tosyl benzylisonitrilů při -50 °C (DiSanto a kol., Synth. Commun., 25, 795 (1995)).

Mohou být použity různé teplotní podmínky v závislosti na preferované bázi. Například $\text{tercBuNH}_2/\text{DME}$, $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$, K_2CO_3 v DMF při teplotách nad $40\text{ }^\circ\text{C}$, může výtěžnost klesnout až na asi 20
 5 %, ale menší rozdíly se očekávají mezi $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $25\text{ }^\circ\text{C}$. Tudiž teplotní rozsahy pod $0\text{ }^\circ\text{C}$ a nad $80\text{ }^\circ\text{C}$ jsou také v rozsahu tohoto vynálezu. Výhodné jsou teplotní rozsahy asi od $0\text{ }^\circ\text{C}$ do asi $25\text{ }^\circ\text{C}$. Pro potřeby tohoto vynálezu se teplota místnosti, která je udávaná na $25\text{ }^\circ\text{C}$, může pohybovat v rozmezí od $20\text{ }^\circ\text{C}$ do $30\text{ }^\circ\text{C}$.

10

Jak je ukázáno níže na schématu VIII, je imin výhodně tvořen in situ v rozpouštědle. Tato výhodná syntéza je postup, který se vyskytuje jako jednonádobová syntéza. Výhodně pokud je jako sůl používán primární amin, jako hydrochloridová sůl uváděná v
 15 příkladech, může reakce dále zahrnovat bázi, jako uhličitan draselný, před přidáním isonitridu. Reakční podmínky, jako rozpouštědla, báze, teploty atd. jsou podobné těm, které byly uváděny a diskutovány výše pro izolované aminy, jak je ukázáno na schématu VIII. Odborník v
 20 oboru by měl snadno zjistit, že za některých okolností může in situ tvorba iminu vyžadovat dehydratační podmínky, nebo může vyžadovat kyselou katalýzu.



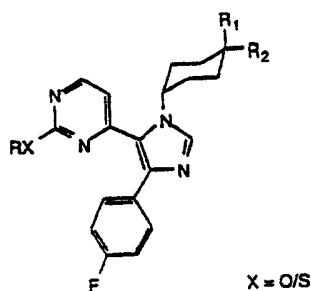


Schéma VIII

- 5 Jiná metoda přípravy sloučenin obecného vzorce I je ukázána níže na schématu VIIIa. Pro vyhnutí se obtížím spojených s izolací pyrimidinaldehydu **8**, je možné hydrolyzovat acetal **3** na aldehyd **8**, jak je zde popsáno. Aldehyd **8**, vznikající in situ, může být postupně podroben působení primárního aminu, ethylacetátu a NaHCO₃ za in situ vzniku odpovídajícího iminu, který je extrahován do ethylacetátu.
- 10 Následné přidání isonitrilu, uhličitanové báze a DMF umožňuje vznik 5-(4-pyrimidinyl)imidazolů, kde R₂ a R₄ jsou definovány stejně jako pro sloučeninu obecného vzorce I podle tohoto vynálezu.

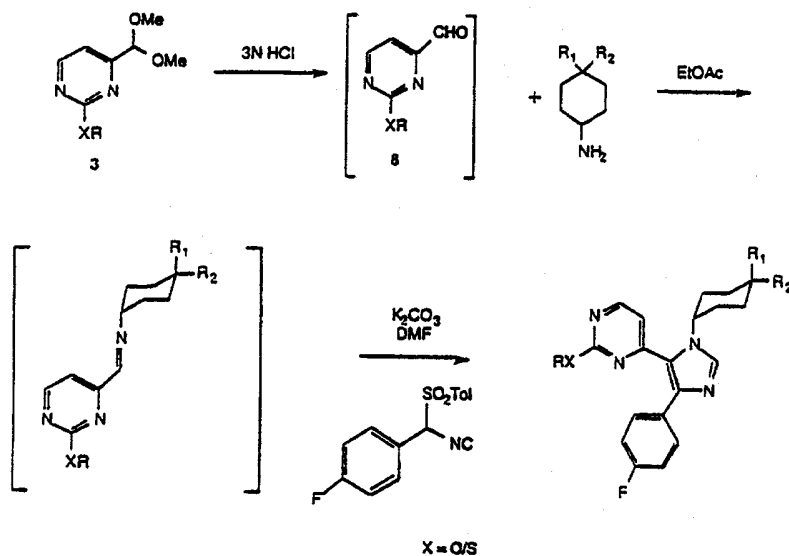


Schéma VIIIa

- 25 Výhodná metoda syntézy sloučenin obecného vzorce I také poskytuje vhodnou a spolehlivou metodu pro zavádění S(O)_malkylskupiny na pyrimidin (R₁ skupinu) použitím například 2-

methylthiopyrimidinaldehydového derivátu, jak je také popsáno v části příkladové.

V níže uvedeném schématu IX ($X=S$ -methyl), sloučenina 1, jak
 5 je poznamenáno dříve, poskytuje další sloučeniny obecného vzorce I, zatímco konečná sloučenina obecného vzorce I může být také používána jako prekursor. V tomto jednotlivém příkladu je methylthioskupina oxidována na methysulfinylovou nebo methylsulfonylovou skupinu, která může být dále převedena na
 10 alkoxykupinu. ROH je příslušný nukleofil pro R_1 substituci, jak je nárokováno v tomto vynálezu.

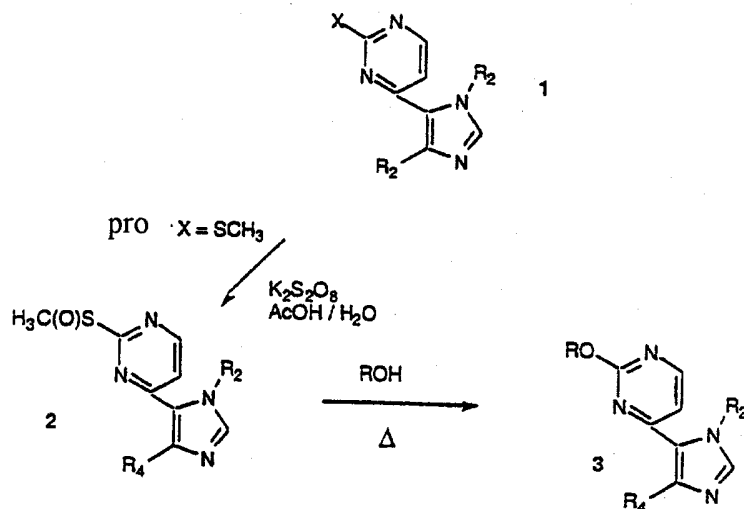


Schéma IX

Jiné provedení tohoto vynálezu je nová hydrolýza 2-thioalkyl-
 nebo alkoxyprymidinového acetalu na 2-thioalkyl- nebo
 alkoxyprymidinový aldehyd nebo -aldehydy, jak je níže ukázáno na
 25 schématu X. Hydrolýza acetalu na aldehyd za použití různých známých
 reakčních podmínek, jako je kyselina mravenčí, neposkytuje
 uspokojivé výtěžky aldehydu, neboť bylo získáno méně než 13 %
 aldehydu. Výhodná syntéza zahrnuje použití kyseliny octové (čerstvé),
 jako rozpouštědla a koncentrované kyseliny sírové za zahřívání,

výhodně katalytického množství kyseliny sírové. Zahřívání zahrnuje teplotu od asi 60 °C do 85 °C, výhodně od asi 70 °C do asi 80 °C, ježto vyšší teploty vykazují tmavnutí reakční směsi. Po skončení reakce se reakční směs ochladí asi na pokojovou teplotu a odstraní se kyselina octová. Alternativní postup zahrnuje zahřívání acetalu v trojmolární HCl na 40 °C po dobu asi 18 hodin, ochlazení a extrakcí hydrogenuhličitanem neutralizovaného roztoku do EtOAc.

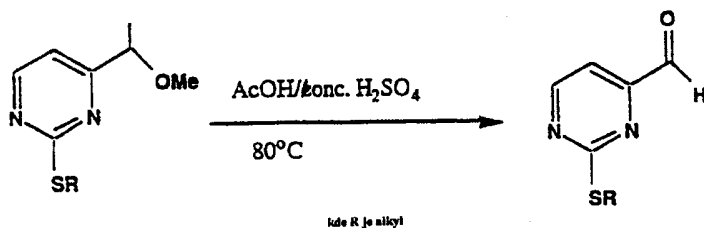


Schéma X

Konečné 2-alkoxy- a akythiolpyrimidin-4-ylimidazolové sloučeniny obecného vzorce I, stejně tak jako pyridin obsahující sloučeniny mohou být připraveny jednou ze dvou metod: 1) přímou reakcí 2-alkoxypyrimidinového iminu s isonitrilem, 2) oxidací 2-alkylthiopyrimidinového derivátu na příslušný sulfoxid nebo sulfon, následovanou náhradou požadovaným alkoholem.

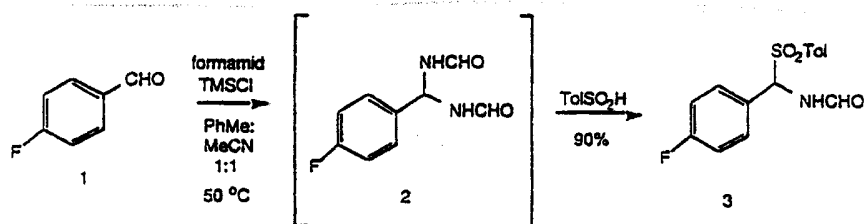
Zatímco jsou zde ukázána schémata například s popřípadě substituovanou cyklohexylovou skupinou pro výslednou polohu R_2 nebo 4-fluorfenylu pro R_4 , kterákoli skupina R_2 a R_4 může být adována tímto způsobem, pokud může být připravena na primárním aminu. Podobně kterákoli vhodná R_4 může být adováno prostřednictvím isonitrilové cesty.

Sloučeniny obecného vzorce II, na schématu I, mohou být připraveny metodou, kterou vyvinul van Leusen a kol. Například může být sloučenina obecného vzorce II připravena dehydratací sloučeniny obecného vzorce IV na schématu I, kde Ar, R_4 a p jsou definovány stejně jako zde.

Vhodná dehydratační činidla zahrnují oxychlorid fosforečný, oxalychlorid, thionylchlorid, fosgen nebo tosylchlorid v přítomnosti vhodné báze, jako triethylaminu nebo diisopropylethylaminu nebo podobných bází jako pyridinu. Vhodná rozpouštědla jsou dimethoxyether, tetrahydrofuran nebo halogenovaná rozpouštědla, výhodně THF. Reakce je neúčinnější, když je reakční teplota udržována v rozmezí od $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Při nižších teplotách probíhá neúplná reakce a při vyšších teplotách roztok tmavne a výtěžky produktu klesají.

Sloučeniny obecného vzorce IV ve schématu I, mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce V na schématu I, R_4CHO , kde R_4 je definováno stejně jako zde, s $\text{ArS(O)}_p\text{H}$ a formamidem s nebo bez odstraňování vody, výhodně za dehydratačních podmínek, buď za teploty místnosti nebo zvýšené teploty, tj. od $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodně za varu pod zpětným chladičem, popřípadě v přítomnosti kyselého katalyzátoru. Alternativně může být na místo kyselého katalyzátoru použit trimethylsilylchlorid. Příklady kyselých katalyzátorů zahrnují kafr-10-sulfonovou kyselinu, kyselinu mravenčí, p-toluensulfonovou kyselinu, chlorovodík nebo kyselinu sírovou.

Optimální metoda pro výrobu isonitrilu obecného vzorce II je ukázána níže na schématu XI.



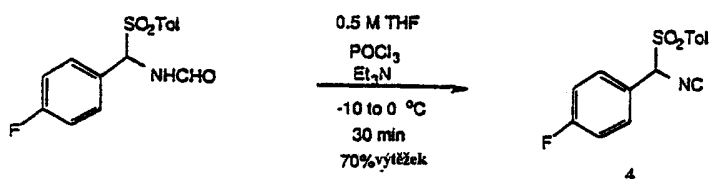


Schéma XI

5

Konverze substituovaného aldehydu na tosylbenzylformamid může být provedena zahříváním aldehydu 1 na schématu XI, s kyselinou, jako p-toluensulfonovou kyselinou, kyselinou mravenčí nebo kafersulfonovou kyselinou, s formamidem a p-toluensulfonovou kyselinou (za reakční teploty kolem 60 °C a po dobu asi 24 hodin). Výhodně není používáno žádné rozpouštědlo. Pokud jsou používána rozpouštědla, jako DMF, DMSO, toluen, acetonitril nebo přebytek formamidu, může reakce dávat nízké výtěžky (méně než 30 %). Teploty nižší než 60 °C jsou obvykle slabé v produkci žádaného produktu a při teplotách vyšších než 60 °C se získá produkt, který se rozkládá nebo se získá benzyl-bis-formamid 2, na schématu XI. Podle příkladu 23a popsaném v WO 95/02591, syntetizovali Adams a kol. 4-fluorfenyl-tosylmethylformamid, sloučeninu obecného vzorce IV na schématu I, kde p=2. Tento postup se odlišuje od zde dříve popsaných následujícími podmínkami: užitím sodné soli toluensulfonové kyseliny, přičemž tento upravený postup má za následek nerovnoměrné zahřívání, nižší výtěžky a nižší reprodukovatelnost než postup podle tohoto vynálezu, jak je zde popsán a který používá sulfonovou kyselinu a připouští nevodné prostředí.

25

Podmínky pro výrobu α -(p-toluensulfonyl)-4-fluorbenzylisonitrilu jak jsou posány v příkladu 23b v WO 95/02591, původce Adams a kol., užívali jako rozpouštědlo dichlormethan, aby extrahovali produkt a DME jako rozpouštědlo. Tento vynález zdokonaluje tento postup používáním méně nákladných rozpouštědel, jako THF a EtOAc k extrakci. Další vyšší výtěžky jsou získány

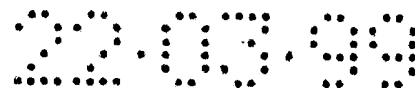
30

rekrytalizací z alkoholu, jako 1-propanolu, ačkoli jsou přijatelní jiné alkoholy, jako methanol, ethanol a butanoly. Dříve byly sloučeniny částečně čištěny použitím chromatografických technik a nebezpečných rozpouštědel pro dodatečné čištění.

5

Jiným provedením tohoto vynálezu je syntéza tosylbenzylformamidové sloučeniny, prováděná reakcí bisformamidového meziproductu 2 na schématu XI, s p-toluensulfonovou kyselinou. Touto výhodnou cestou je prováděna příprava bis-formamidu z aldehydu zahříváním aldehydu s formamidem ve vhodném rozpouštědle za kyselých katalýzy. Vhodná rozpouštědla jsou toluen, acetonitril, DMF a DMSO nebo jejich směsi. Kyselí katalyzátory jsou v oboru dobře známé a zahrnují, ale nejsou na ně omezena, chlorovodík, p-toluensulfonovou kyselinu, kafrsulfonovou kyselinu a jiné bezvodé kyseliny. Reakce může probíhat při rozsahu teplot od asi 25 °C do 110 °C, výhodně kolem 50 °C, vhodně po dobu od asi 4 do asi 5 hodin, přičemž delší reakční časy jsou též přijatelné. Při vyšších teplotách (více než 70 °C) při delších reakčních časech mohou být zaznamenány nižší výtěžky a rozklad produktu. Úplná konverze produktu obvykle vyžaduje odstranění vody z reakční směsi.

Vhodné podmínky pro konverzi bis-formamidového derivátu na tosylbenzylformamid se docílí zahříváním bis-formamidu ve vhodném rozpouštědle s kyselým katalyzátorem a p-toluensulfonovou kyselinou. Rozpouštědla použitelná pro reakci zahrnují, ale nejsou jimi omezena, toluen a acetonitril nebo jejich směsi. Přídavné směsi těchto rozpouštědel s DMF nebo DMSO se mohou také použít, ale mohou poskytovat nižší výtěžky. Teploty se mohou pohybovat v rozmezí od asi 30 °C do asi 100 °C. Teploty nižší než 30 °C a vyšší než 60 °C nejsou výhodné, jelikož výtěžky klesají. Výhodný je rozsah od asi 40 °C do 60 °C, nejvýhodněji kolem 50 °C. Optimální čas je asi čtyři až pět hodin, ačkoli může být delší. Výhodně užívané kyseliny zahrnují,



ale nejsou jimi omezeny, toluensulfonovou kyselinu, kafrsulfonovou kyselinu, chlorovodík a jiné bezvodé kyseliny. Nejvýhodnější je zahřívání bis-formamidu ve směsi toluenu s acetonitrilem v poměru 1:1 s para-toluensulfonovou kyselinou a chlorovodíkem.

5

Jiné provedení tohoto vynálezu je výhodná syntetická cesta pro syntézu tosylbenzylformamidových sloučenin, která je prováděna za použití jednonádobového procesu. Tento postup nejprve konvertuje aldehyd na bis-formamidový derivát a poté reaguje bis-formamidový derivát s toluensulfonovou kyselinou. Tento postup kombinuje optimalizované podmínky do jednoho výkonného postupu. Tímto postupem se mohou dosáhnout vysoké výtěžky - může se dosáhnout více než 90 %, arylbenzylformamidu.

Výhodné reakční podmínky využívají katalyzátoru, jako trimethylsilylchloridu (TMSCl), ve výhodném rozpouštědle, směsi toluenu a acetonitrilu, výhodně v poměru 1:1. Reagens, jako TMSCl je výhodné když reaguje s vodou vznikající v systému a zároveň produkuje chlorovodík katalyzující reakci. Výhodné je také použití chlorovodíku a p-toluensulfonové kyseliny. Proto tři výhodné reakční podmínky pro použití podle tohoto vynálezu zahrnují:

- 1) užití dehydratačního činidla, které také poskytuje chlorovodík, jako TMSCl,
- 2) užití vhodného dehydratačního činidla a vhodného zdroje kyseliny, jako kafrsulfonové kyseliny, chlorovodíku nebo toluensulfonylové kyseliny, na než však výčet není omezen, a
- 3) alternativní dehydratační podmínky, jako azeotropické odstraňování vody a používání kyselého katalyzátoru a p-toluensulfonové kyseliny.

Sloučeniny obecného vzorce II, kde $p = 2$, mohou být také připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce VI na schématu I,

30

R_4CH_2CN , se sloučeninou obecného vzorce VII na schématu I, $ArSO_2L_1$, kde R_4 a Ar jsou definovány stejně a L_1 je odcházející skupina, jako halogen, např. fluor, za přítomnosti silné báze. Vhodné silné báze zahrnují, ale nejsou jimi omezeny, alkylolithium, jako butyllithium nebo lithiumdiisopropylamid (van Leusen a kol., Tetrahedron Letters, 23, 2367-2368 (1972)).

Sloučeniny obecného vzorce VI na schématu I mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII na schématu I, $R_4CH_2NH_2$, s alkylformiátem (např. ethylformiátem) za vzniku meziproductu, amidu, který může být převeden na požadovaný isonitril reakcí s dobře známým dehydratačním činidlem, jako oxalylchloridem, oxychloridem fosforečným nebo tosylchloridem, na ně však výčet není omezen, v přítomnosti vhodné báze, jako triethylaminu.

15

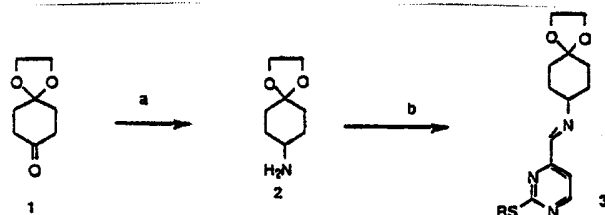
Výhodně může být sloučenina obecného vzorce VIII na schématu I konvertována na sloučeninu obecného vzorce VI na schématu I reakcí s chloroformem a hydroxidem sodným ve vodném dichlormethanu za katalýzy fázového přenosu.

20

Sloučeniny obecného vzorce III ze schématu I mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce R_1CHO s primárním aminem vzorce R_2NH_2 .

25

Aminosloučeniny obecného vzorce VIII na schématu I jsou známé, nebo mohou být připraveny z odpovídajících alkoholů, oximů nebo amidů za použití standardních metod záměny funkčních skupin.



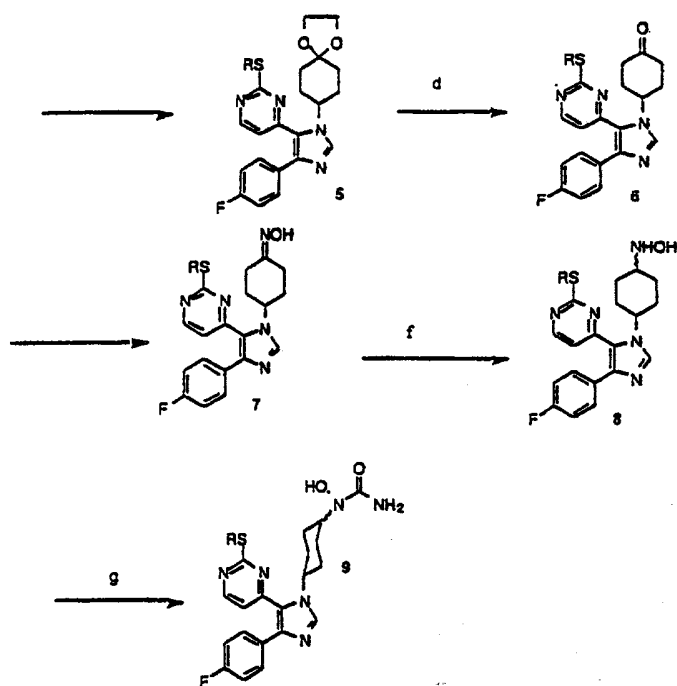


Schéma XII

Podmínky: a) i. $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, Na_2CO_3 , H_2O , ii. Raneyův nikl, H_2 , b) 2-thioalkyl nebo 2-alkoxy-pyrimidinyl-4-karboxaldehyd, CH_2Cl_2 , c) 4-fluorfenyl-tolythiomethyisokyanid, TBD, CH_2Cl_2 , d) i. HCl , H_2O , ii. Na_2CO_3 , H_2O , e) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, Na_2CO_3 , H_2O , f) NaCNBH_3 , MeOH , g) KNCO , DMF , H_2O , HOAc .

Cykloalkanony jako 1 na schématu XII (dostupný od Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wi) mohou být převedeny na cykloalkylaminy, jako 2 na schématu XII, konverzním procesem reaktivní aminace za vzniku např. oximu, s hydroxylaminem ve vodném prostředí, následovaným redukcí oximu na amin za standardních podmínek, jako je katalytická hydrogenace s Raneyovým niklem ve vodíkové atmosféře. Vznikající cykloalkylaminy, jako 2 na schématu XII mohou být podrobeny reakci s arylaldehydy, jako 2-alkylthio- nebo alkoxy-pyrimidin-4-karboxaldehydem, v nehydroxylovém organickém rozpouštědle za vzniku iminu, jako 3 na schématu XII. V závislosti na stupni aktivace aldehydů ke vzniku iminů, může nebo nemusí být potřebná katalyzující kyselina (jako toluensulfonová kyselina) a dehydratační podmínky (jako azeotropické odstranění vody benzenem za varu pod zpětným chladičem). Iminy,

jako 3 na schématu XII mohou být konvertovány na 1,4-diarylimidazoly alkylované cykloalkylovými skupinami, reakcí s isonitrily, jako 4-fluorfenyl-tolythiomethylisokyanidem v přítomnosti báze jako 1,5,7-triazabicyklo[4,4,0]-dec-5-enu (TBD) v organickém rozpouštědle, jako v CH_2Cl_2 . Touto cestou byl konvertován 3 na schématu XII na 5 na schématu XII. Cykloalkylketalem substituované imidazoly, jako 5 na schématu XII jsou hydrolysovány vodnými kyselinami (jako je vodný roztok HCl), následuje neutralizace bází (jako je vodný roztok Na_2CO_3), aby poskytly ketony, jako 6 na schématu XII. 6 na schématu XII je konvertován na oxim 7 na schématu XII hydroxylaminem ve vodě. 7 na schématu XII je konvertován na hydroxylamin 8 na schématu XII redukcí kyanoborohydridem sodným v methanolu. 8 na schématu X je konvertován na hydroxymočoviny 9 na schématu XII postupem, který publikoval Admas a kol. (WO 91/14647, publikováno 3 října 1991).

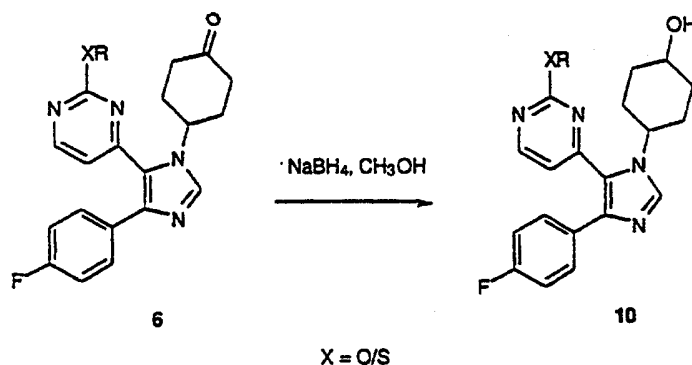
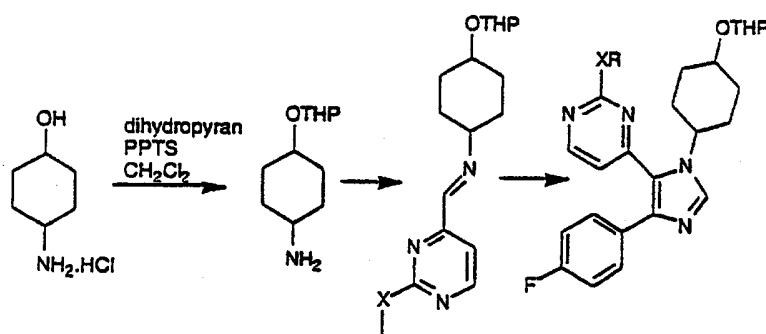


Schéma XIII

Podle výše uvedeného schématu může být alkohol 10 na schématu XIII připraven redukcí ketonu 6 na schématu XIII vhodným redukčním činidlem, jako NaBH_4 .



2009

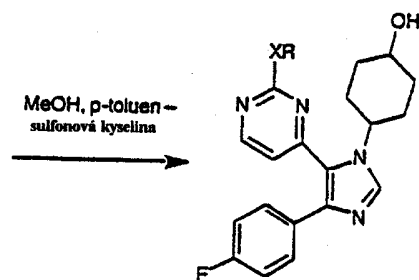


Schéma XIV

Tento alkohol 10 na schématu XIII a příbuzné alkoholy mohou
10 být také připraveny přímo, jak je ukázáno na schématu XIV nahoře a schématech XV a XVI zařazených dále.

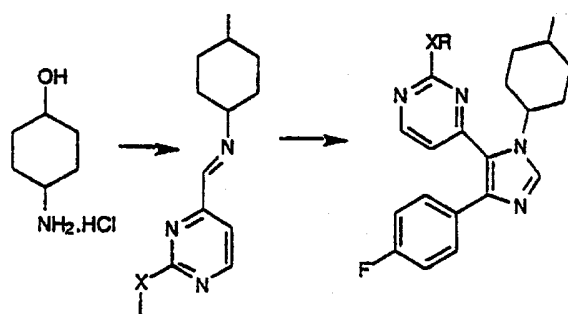


Schéma XV

Na níže zobrazeném schématu XVI je ukázán specifický příklad

20 (příklad 11 z části syntetické postupy).

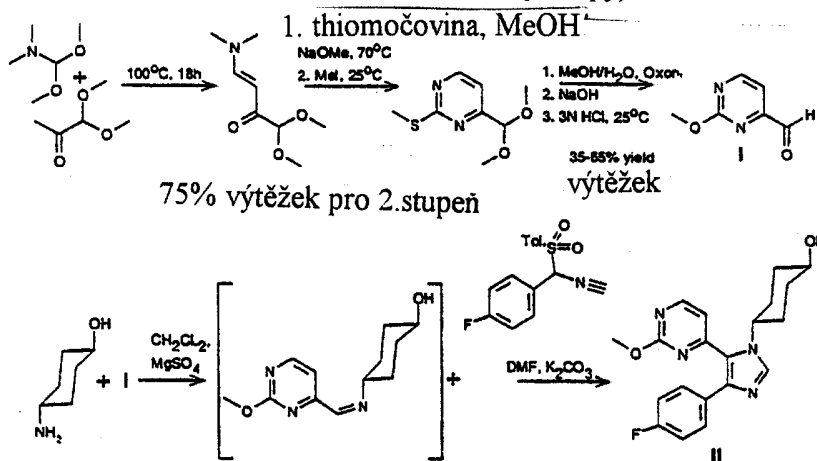


Schéma XVI

Keton 1 (schéma XVII) může být podroben reakci s kterýmkoli
 5 organokovovým činidlem (R_1M), aby poskytl odpovídající alkohol 2
 (kde R_1 může být vodík nebo popřípadě substituovaný allaryl, aralkyl,
 heterocyklus, heterocyklylalkyl a další skupiny). Alkohol 2 může být
 konvertován na neopentylamin 3 užitím klasické Ritterovy reakce
 odborníkovi v oboru dobře známé. Amin 3 může být acylován nebo
 10 sulfonylován. Keton 1 může být transformován na spirooxiran 4
 činidlem, jako dimethylsulfoniummethylidem nebo
 dimethylsulfoxoniummethylidem. U oxiranu 4 může být kruh otevřený
 nadbytkem nukleofilů, jako jsou hydroxidy, thioláty, aminy,
 organokovová činidla (jako dobře známými organoměďnatými nebo
 15 organohlinitými činidly atd.).

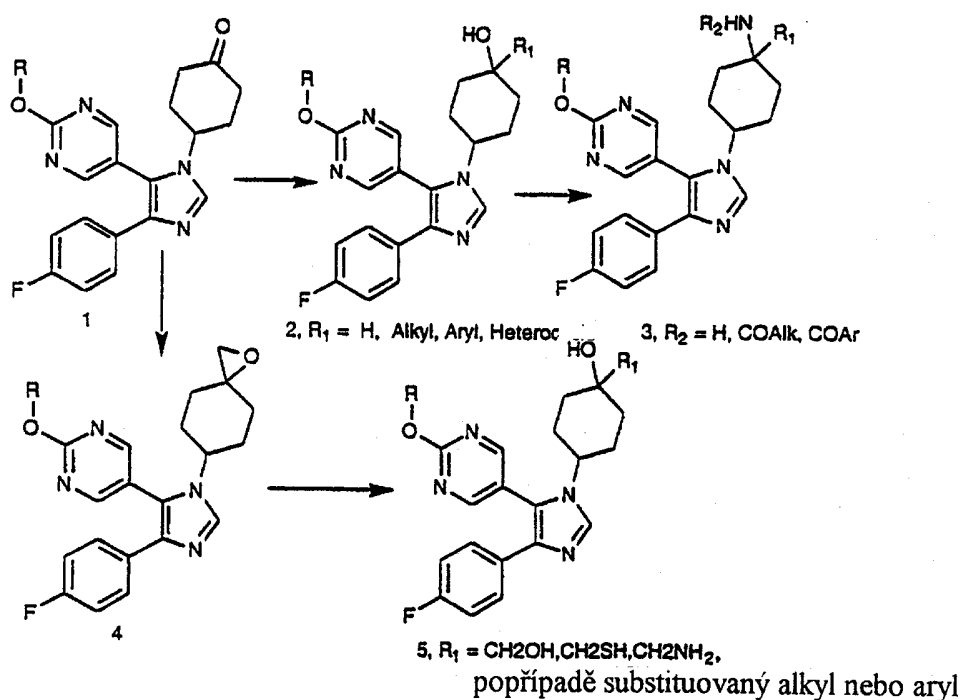
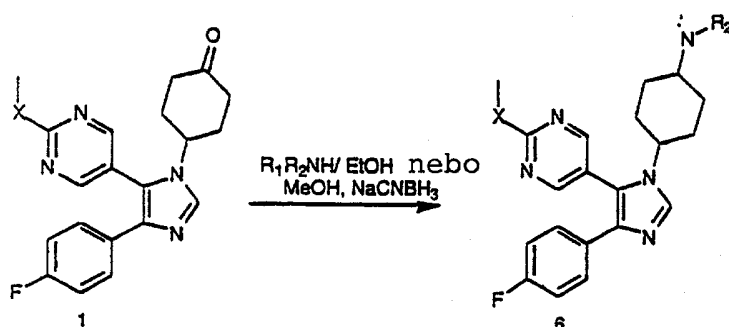


Schéma XVII

Keton **1** na schématu 17 může také být podroben reduktivní aminaci primárními nebo sekundárními aminy, aby poskytl aminy **6** na schématu XVIII.



R_1, R_2 mohou být alkyl nebo aryl,
 R_1, R_2 mohou být také částí kruhu

$X = O/S$

Schéma XVIII

Vhodné ochranné skupiny hydroxylových skupin a imidazolového dusíku jsou v oboru dobře známé a popsány v mnoha pracích, například *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Greene T.W., Wiley-Interscience, New York (1981). Vhodné příklady hydroxyl chránících skupin zahrnují silylethery, jako terc.-butyldimethyl- nebo terc.-butyldifenyl- a alkylethery, jako methyl navázaný různými vazbami na alkylový řetězec variabilní vazby $(CR_{10}R_{20})_n$. Vhodné příklady skupin chránících imidazolový dusík zahrnují tetrahydropyranyl.

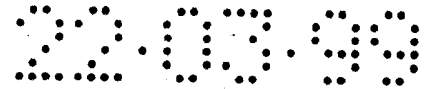
20

Farmaceuticky přijatelné adiční soli sloučenin obecného vzorce I s kyselinami mohou být získány známými způsoby, například jejich reakcí s přiměřeným množstvím kyseliny v přítomnosti vhodného rozpouštědla.

25

Metody léčení

Sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli mohou být používány ve výrobě léků pro ochranné nebo



terapeutické léčení kteréhokoli chorobného stavu lidí nebo jiných savců, které jsou exacerbovány nebo způsobeny nadbytečnou nebo neregulovanou produkcí cytokinů těmito savčími buňkami, jako monocyty nebo makrofágy, na které výčet není omezen.

5

Sloučeniny obecného vzorce I jsou schopné inhibice zánět způsobujících cytokinů jako IL-1, IL-6, IL-8 a TNF a jsou proto používány v terapii. IL-1, IL-6, IL-8 a TNF ovlivňují širokou paletu buněk a tkání a tyto cytokiny, stejně tak jako jiné, od leukocytů odvozené cytokiny jsou důležitými a kritickými zánětlivými zprostředkovateli široké palety chorobných stavů a podmínek. Inhibice těchto zánět způsobujících cytokinů je ku prospěchu kontroly, zmenšení a zmírnění mnoha těchto chorobných stavů.

15 Sloučeniny obecného vzorce I jsou schopné inhibice zánět způsobujících bílkovin, jako enzymu COX-2 a jsou proto užívány v terapii, jsou také zmiňovány pod mnoha jinými jmény, jako prostaglandinová endoperoxidová syntáza-2 (PGHS-2). Tito zánět způsobujících lipidoví zprostředkovatelé cyklooxygenázové cesty (CO), jsou produkováni vyvolávajícím COX-2 enzymem. Regulace COX-2, který je odpovědný za tyto produkty odvozené od arachidonové kyseliny, jako prostaglandin, ovlivňují širokou paletu buněk a tkání a jsou důležitými a kritickými zánět způsobujícími zprostředkovateli široké palety chorobných stavů a podmínek.

25 Vytlačení COX-1 není způsobeno sloučeninami obecného vzorce I. Tato selektivní inhibice COX-2 umožňuje zmírnit nebo se vyhnout ulcerogenní náchylnosti spojené s inhibicí COX-1, a tím inhibuje prostaglandiny nezbytné pro cytoprotektivní efekty. Tak je inhibice těchto zánět způsobujících mediátorů ku prospěchu v kontrole, redukci

30 a zmírnění mnoha těchto chorobných stavů. Nejvýznamější z těchto zánět způsobujících mediátorů, obzvláště prostaglandiny, se účastní bolesti, jako přecitlivělosti receptorů bolesti nebo edemu. Tento aspekt



řízení bolesti proto zahrnuje léčbu neuromuskulární bolesti, bolesti hlavy, rakovinné bolesti a artritidní bolesti. Sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli se používají v prevenci nebo léčbě lidí nebo jiných savců potlačením syntézy enzymu COX-2.

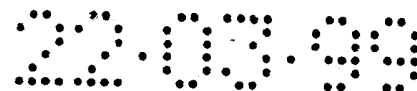
Tento vynález tedy poskytuje metodu potlačení tvorby COX-2 enzymu, která zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí. Tento vynález také poskytuje metodu preventivní léčby lidí nebo jiných savců potlačením tvorby enzymu COX-2.

Tento vynález tedy poskytuje metodu léčby cytokiny zprostředkovaných chorob, která zahrnuje podávání účinného, s cytokiny interferujícího, množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

Zejména jsou sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli užívány v prevenci a léčbě kterýchkoli chorobných stavů u lidí nebo jiných savců, kde tyto stavy jsou zapříčiněny nebo zhoršovány přebytečnou nebo neregulovanou tvorbou IL-1, IL-8 nebo TNF takovými buňkami, jako monocyty a/nebo makrofágy, na které však výčet není omezen.

Z jiného hlediska se tedy tento vynález vztahuje k metodě potlačení tvorby IL-1 u savců, u kterých je tato potřeba, která zahrnuje podávání účinného množství účinné látky obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli těmto savcům.

Existuje mnoho chorobných stavů, kterých se účastní nadbytečná nebo neregulovaná tvorba IL-1 a způsobuje a/nebo



zhoršuje tyto stavy .Tyto stavy zahrnují revmatoidní artritidu, osteoartritidu, mrtvici, endotoxémie a/nebo syndrom toxického šoku, jiné akutní nebo chronické zánětlivé chorobné stavy, jako zánětlivá endotoxinem vyvolaná reakce nebo zánětlivé onemocnění střeva, 5 tuberkulóza, atheroskleróza, svalová degenerace, rozptýlená skleróza, sešlost, řidnutí kostí, lupénková artritida, Reiterův syndrom, revmatická artritida, dna, traumatická artritida, zarděnková artritida a akutní synovitida. Nedávné důkazy také směřují aktivitu IL-1 na diabetes, β buňky slinivky břišní a Alzenheimerovu chorobu.

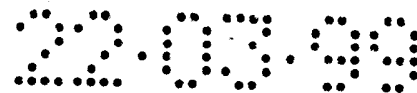
10

Z dalšího hlediska se tento vynález týká metody potlačení produkce TNF u savců, u kterých je potřeba, která zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli těmto savcům.

15

Nadbytečná nebo neregulovaná tvorba TNF se účastní ve zprostředkování nebo zhoršování mnoha chorob zahrnujících revmatoidní artritidu, revmatoidní spondylitidu, osteoartritidu, dnovou artritidu, a ostatní artritidické stavy, sepsi, septický šok, endotoxický 20 šok, gram negativní sepsi, syndrom toxického šoku, syndrom dýchací tísně dospělých, mrtvici, mozkovou malárii, chronický zánět plic, silikózu, plicní sarkoioisu, řidnutí kostí, jako je osteoporóza, reperfuční změny, reakce organismu na cizí štěp, odmítnutí aloimplantátu, horečku a bolest svalů v důsledku infekce, jako chřipky, druhotná 25 sešlost v důsledku infekce nebo zhoubného bujení, sešlost v důsledku syndromu získané imunitní nedostatečnosti (AIDS), AIDS, ARC (s AIDS příbuzný komplex), tvorbu keloidu, tvorbu tkáňových jizev, zánětlivé onemocnění střeva, Crohnovu chorobu, vředový zánět tlustého střeva nebo pyrézu.

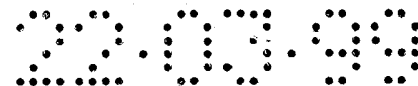
30



Sloučeniny obecného vzorce I jsou také použitelné v léčení virových onemocnění, u kterých jsou viry náchylné k regulaci TNF nebo k vyvolání produkce TNF in vivo. U těchto virů tento vynález uvažuje o léčení těch virů, které produkují TNF jako výsledek infekce, nebo těch, které jsou citlivé k inhibici, jako potlačení replikace, přímé
5 či nepřímé, pomocí sloučenin obecného vzorce I inhibujících TNF. Takové viry zahrnují, ale nejsou jimi omezeny, HIV-1, HIV-2 A HIV-3, cytomegalovirus (CMV), chřipku, adenovirus, viry skupiny herpes, jako, aniž by byly na ně omezeny, prostý opar a pásový opar. Z jiného
10 pohledu se tento vynález vztahuje k metodě léčení savců postižených virem lidské imunodeficiencie (HIV), která zahrnuje podávání účinného TNF inhibujícího množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli těmto savcům.

15 Sloučeniny obecného vzorce I mohou být také použity ve spojení s veterinární léčbou savců, jiných než lidí, v případě potřeby inhibice produkce TNF. Chronické stavy pro léčbu zvířat, preventivní nebo terapeutickou, zprostředkovaných TNF, zahrnují stavy jaké jsou popsány výše, ale zvláště virová onemocnění. Příklady těchto virových
20 onemocnění zahrnují, ale nejsou na ně omezeny, lentovirové infekce, jako koňský infekční virus anémie, virus kozí artritidy, visna virus nebo maedi virus nebo retrovirové infekce, jako, virus kočičí virové nedostatečnosti (FIV), virus hovězí imunitní nedostatečnosti, virus psí imunitní nedostatečnosti nebo jiné retrovirové infekce.

25 Sloučeniny obecného vzorce I mohou být také lokálně použity v prevenci nebo léčbě topických stavů způsobených nebo zhoršovaných nadměrnou tvorbou cytokinů jako IL-1 případně TNF, jako je zánět kloubů, ekzém, kontaktní dermatitida, lupénka nebo jiné
30 kožní zánětlivé stavy, jako sluneční spáleniny, zánětlivé oční stavy, zahrnující zánět spojivek, pyrézu, bolest a jiné stavy spojené se zánětem.



Ukázalo se, že sloučeniny obecného vzorce I potlačují produkci IL-8 (interleukinu-8, NAP). Z dalšího pohledu se tento vynález vztahuje k metodě potlačení produkce IL-8 u savců, u kterých je to potřebné, která zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli těmto savcům.

Existuje mnoho chorobných stavů, kterých se účastní nadbytečná nebo neregulovaná produkce IL-8 a zapříčiňuje nebo zhoršuje tato onemocnění. Tato onemocnění jsou charakterizována masivní infiltrací neutrofilů jako lupénka, zánětlivé střevní stavy, astma, srdeční a ledvinové změny, syndrom dýchacích potíží u dospělých, trombóza a glomerulonefritida. Všechna tato onemocnění jsou spojena se zvýšenou produkcí IL-8, která je odpovědná za chemotaxi neutrofilů v zánětlivém ložisku. V protikladu k ostatním zánětlivým cytokinům (IL-1, TNF a IL-6) má IL-8 unikátní vlastnost v podpoře chemotaxe a aktivace neutrofilů. Proto potlačení produkce IL-8 by vedlo k přímé redukci infiltrace neutrofilů.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou podávány v množstvích dostatečných k potlačení produkce cytokinu, zejména IL-1, IL-6, IL-8 nebo TNF, tak, že je snížena na normální úroveň nebo v některých případech na podnormální úroveň, takže předchází nebo zlepšuje chorobné stavy. Abnormální úrovně IL-1, IL-6, IL-8 a TNF například v souvislosti s tímto vynálezem tvoří:

i) úrovně volných (nevázaných v buňkách) IL-1, IL-6, IL-8, nebo TNF rovné nebo vyšší než 1 pg/ml,

ii) kterékoli s buňkami spojení IL-1, IL-6, IL-8 nebo TNF,

iii) přítomnost IL-1, IL-6, IL-8 nebo TNF mRNA nad základními úrovněmi v buňkách nebo tkáních, ve kterých jsou IL-1, IL-6, IL-8 nebo TNF produkovány.

Objevení faktu, že sloučeniny obecného vzorce I jsou inhibitory cytokinů, zejména IL-1, IL-6, IL-8 a TNF je založeno na působení těchto sloučenin obecného vzorce I na produkci IL-1, IL-6, IL-8 a TNF při in vitro testech, které jsou zde popsány.



Zde používaný termín "potlačující produkci IL-1, IL-6, IL-8 a TNF" se zde vztahuje k:

5 a) snížení neúměrně vysokých in vivo úrovní cytokinu (IL-1, IL-6, IL-8 a TNF) u lidí na normální nebo podnormální úrovně potlačením in vivo uvolňování cytokinů všemi buňkami, zahrnujícími, ale ne na ně omezenými, monocyty a makrofágy,

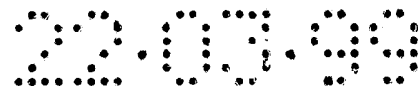
b) snížení, na úrovni genomu, neúměrně vysokých in vivo úrovní cytokinu (IL-1, IL-6, IL-8 a TNF) u lidí na normální nebo podnormální úrovně,

10 c) regulaci inhibicí přímé syntézy cytokinů (IL-1, IL-6, IL-8 a TNF) jako postranlačního výsledku, nebo

d) regulaci, na translační úrovni, neúměrně vysokých in vivo úrovní cytokinu (IL-1, IL-6, IL-8 a TNF) u lidí na normální nebo podnormální úrovně.

15 Zde používaný termín "TNF zprostředkované onemocnění nebo chorobný stav" se vztahuje ke kterémukoli a zároveň všem chorobným stavům, ve kterých hraje TNF roli, buď ve vlastní produkci TNF, nebo ve způsobování uvolňování jiných cytokinů, jako, ale ne na ně omezeném, IL-1, IL-6 a IL-8. Chronický stav, ve kterém je většinou
20 složkou IL-1 a jehož produkce nebo působení je zhoršena nebo sekrekována v odezvu na TNF, by proto mělo být posuzováno jako chorobný stav zprostředkovaný TNF.

Zde používaný termín "cytokin" se vztahuje ke kterémukoli vyměšovanému polypeptidu, který způsobuje funkce buněk a je
25 molekulou, která ovlivňuje interakce mezi imunitními buňkami v zánětlivé nebo krvetvorné reakci. Cytokiny zahrnují, ale nejsou na ně omezeny, monokiny a lymfokiny, bez ohledu na to, které buňky je produkují. Například se obvykle uvádí, že monokiny jsou produkovány a sekretovány monojadernými buňkami, jako monocyty a/nebo
30 makrofágy. Avšak mnoho dalších buněk také produkuje monokiny, jako přírodní smrtící buňky, fibroblasty, basofily, neutrofilny, buňky výstelky cévní, mozkové astrocyty, buňky podpůrné vazivové tkáně kostní dřeně, epiderální keratinocyty a β -lymfocyty.



Obvykle se uvádí, že lymfokiny jsou produkovány lymfocytálními buňkami. Příklady cytokinů zahrnují, ale nejsou na ně omezeny, interleukin-1 (IL-1), interleukin-8 (IL-8), faktor nádorové nekrózy- α (TNF- α) a faktor nádorové nekrózy- β (TNF- β).

5 Zde používaný termín "s cytokiny interferující" nebo "cytokiny potlačující množství" se vztahuje na účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, které může způsobit snížení in vivo úrovní cytokinů na normální nebo podnormální úroveň, pokud je podáno pacientovi pro prevenci nebo léčbu stavu, který je zhoršen nebo
10 způsoben nadměrnou nebo neregulovanou tvorbou cytokinu.

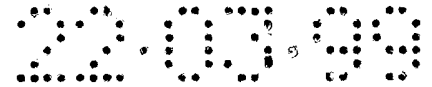
Je-li zde užívaný cytokin ve spojení s výrazem "inhibice cytokinů pro užití v léčbě lidí infikovaných virem HIV" je to cytokin, který se účastní

a) iniciace a/nebo udržování aktivace T-buňkami a/nebo
15 aktivovanými T-buňkami zprostředkované HIV exprese genu a/nebo

b) kteréhokoli cytokiny zprostředkovaného onemocnění spojeného s problémem, jako kachexií nebo degenerací svalů.

Protože má TNF- α (známé též jako lymfotoxin) blízkou strukturální shodu s TNF- β (známé též jako kachektin) a jelikož
20 vyvolává podobné biologické reakce a váže se na stejné buněčné receptory, jsou jak TNF- α , tak TNF- β inhibovány sloučeninami podle tohoto vynálezu a tak jsou zde uváděny dohromady jako "TNF", není-li uvedeno další zvláštní upřesnění.

Nový člen rodiny MAP kináz, jinak nazývané CSBP, p38 nebo
25 RK, byl nedávno identifikován nezávisle několika laboratořemi (viz Lee a kol., Nature, 300 n(72), 739-746 (1994)). Aktivace této nové proteinové kinázy prostřednictvím dvojité fosforylace byla pozorována v různých buněčných systémech za stimulace širokého spektra stimulů, jako fyzi chemického stresu a působení lypopolysachridu nebo
30 prozánětlivých cytokinů, jako interleukinu-1 a TNF. Inhibitory biosyntézy cytokinu podle tohoto vynálezu, sloučeniny obecného vzorce I, byly určeny, jako silné a selektivní inhibitory aktivity CSBP/p38/RK kinázy. Tyto inhibitory jsou pomůckou v určení

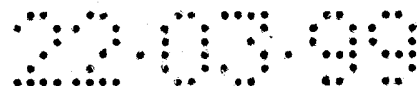


zapojení signální cesty při zánětlivých reakcích. Zejména poprvé může být předepsána definitivní přenosová cesta do akce lipopolysacharidů v produkci cytokinů a makrofágů. Navíc k těmto již popsaným chorobám je zahrnuto léčení mrtvice, neurotraumatu, srdečního a ledvinového reperfuční poškození, trombózy, glomerulonefritidy, diabetu a β -buněk slinivky břišní, roztroušené sklerózy, degenerace svalů, ekzemu, lupénky, slunečních spálenin a zánětu spojivek.

Inhibitory cytokinu byly dodatečně testovány na množství zvířecích modelů pro antizánětlivou aktivitu. Modelové systémy byly zvoleny tak, že byly relativně necitlivé na inhibitory cyklooxygenázy, aby se ukázaly unikátní aktivity činidla potlačujícího cytokiny. Inhibitory vykazaly významnou aktivitu v mnoha takových in vivo studiích. Nejpozoruhodnější jsou jejich aktivity v modelu kolagenem vyvolané artritidy a inhibice produkce TNF v modelu endotoxického šoku, u kterého korelovala úroveň TNF v plazmě s přežitím a ochranou v úmrtnosti vztážené k endotoxickému šoku. Velmi důležitá je také efektivnost sloučenin v inhibici resorpce kostí v systému orgánové kultury dlouhých kostí zárodků krys (Griswold a kol., *Arthritis Rheum.* 31: 1406-1412, (1988), Badger a kol., *Circ. Shock*, 27, 51-61, (1989), Votta a kol. (in vitro), *Bone*, 15, 533-538, (1994), Lee a kol., *B Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 696, 149-170, (1993)).

Aby se používaly sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli v terapii, budou normálně formulovány do farmaceutických prostředků ve shodě se standardní farmaceutickou praxí. Tento vynález se proto také vztahuje k farmaceutickým prostředkům obsahujícím účinné, netoxické množství sloučeniny obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelného nosiče nebo ředidla.

Sloučeniny obecného vzorce I, jejich farmaceuticky přijatelné soli a farmaceutické prostředky obsahující tyto látky mohou být obvykle podávány například orálně, lokálně, parenterálně a pomocí inhalace. Sloučeniny obecného vzorce I mohou být podávány ve

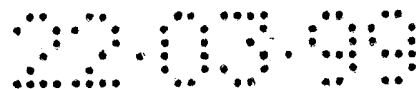


vhodných dávkových formách připravených spojením sloučeniny obecného vzorce I se standardním farmaceutickými nosiči podle konvenčních postupů. Sloučeniny obecného vzorce I mohou být také podávány ve vhodném dávkování v kombinaci s druhou známou terapeuticky účinnou látkou. Postupy mohou zahrnovat míchání, granulaci a lisování nebo rozpouštění složek, jak je patřičné v žádaném postupu. Bude uznáváno, že forma a charakter farmaceuticky přijatelného nosiče nebo ředidla je diktována množstvím aktivní složky, která má být kombinována, cestou podávání a jinými dobře známými proměnnými. Nosič(e) musí být "přijatelné" z pohledu slučitelnosti s jinými složkami a neškodné k jejich příjemci.

Používané farmaceutické nosiče mohou být například jak pevné tak kapalné. Příkladné nosiče jsou laktóza, terra alba, sacharosa, talek, želatina, agar, pektin, arabská guma, stearan hořečnatý, kyselina stearová a podobně. Příkladné kapalné nosiče jsou sirup, podzemnicový olej, olivový olej, voda a podobně. Podobně mohou nosiče nebo ředidla obsahovat materiál časově zpozdující, jako glycerylmonostearát nebo glyceryldistearát, samotný nebo s voskem.

Může být použito široké palety farmaceutických forem. Proto, je-li použit pevný nosič, preparát může být ve formě tablet, umístěn do tvrdých želatinových kapslí v práškové nebo ve formě pelet nebo ve formě trochejí nebo pastilek. Množství pevného nosiče se bude široce lišit, ale výhodné bude od asi 25 mg do asi 1 g. Pokud je užíván kapalný nosič může být preparát ve formě sirupu, emulze, měkkých želatinových kapslí, sterilní injikovatelné kapaliny, jako ampule nebo suspence s nevodnou kapalinou.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být podávány lokálně, což je nesytemové podávání. Toto zahrnuje podávání sloučeniny obecného vzorce I zevně na epidermis nebo do bulární dutiny a aplikaci takové sloučeniny do oka, ucha a nosu, tak, že se sloučenina nedostane významně do krevního oběhu. Naproti tomu se systémove podávání vztahuje na orální, intravenózní, intraperitoneální a nitrosvalové podávání.



Prostředky vhodné pro lokální podávání zahrnují kapalné nebo polokapalné preparáty, vhodné pro proniknutí pokožkou do ložiska zánětu, jako linimenty, lotiony, masti, krémy, pasty nebo kapky vhodné pro podávání do oka, ucha a nosu. Aktivní složky může tvořit, pro
5 lokální podávání, od 0,001 do 10 % hmotnostních, například od 1 do 2 % hmotnostních z prostředku. Avšak může tvořit i více než 10 % hmotnostních, ale výhodně bude tvořit méně než 5 % hmotnostních, nejvýhodněji od 0,1 do 1 % hmotnostního z prostředku.

10 Lotiony podle tohoto vynálezu obsahují tyto látky vhodné pro aplikaci do kůže nebo oka. Oční lotion může obsahovat sterilní vodný roztok popřípadě obsahující baktericidy a může být připraven metodami podobnými těm pro přípravu kapek. Lotiony nebo linimenty pro kožní aplikaci mohou také obsahovat činidlo pro urychlení
15 zasychání a ochlazující činidlo pro kůži, jako alkohol nebo aceton, a/nebo zvlhčovač jako glycerol nebo olej, jako ricinový olej nebo podzemnicový olej.

Krémy, masti nebo pasty podle tohoto vynálezu jsou polotuhé
20 prostředky z aktivní složky pro vnější použití. Mohou být vyrobeny smícháním aktivní složky v jemně drcené nebo práškové formě, samotné nebo v roztoku či suspensi ve vodné nebo nevodné kapalině, s pomocí vhodného zařízení, s mastným nebo nemastným základem. Základ může zahrnovat uhlovodíky, jako tvrdé, měkké nebo kapalné
25 parafíny, glycerol, včelí vosk, kovové mýdlo, rostlinný sliz, olej přírodního původu, jako mandlový, kukuřičný, podzemnicový, ricinový nebo olivový olej, tuk z ovčí vlny nebo jeho deriváty nebo mastné kyseliny, jako kyselinu stearovou nebo olejovou s alkoholem, jako propylenglykolem nebo makrogel. Prostředek může obsahovat
30 kterékoli vhodné povrchově aktivní látky, jako anionaktivní, kationaktivní a neionogenní surfaktanty, jako ester kyseliny sorbové nebo jeho polyoxyderivát. Mohou obsahovat suspendující látky, jako přírodní kaučuky, deriváty celulózy nebo anorganické materiály, jako křemičité látky a jiné složky, jako lanolin.



Kapky podle tohoto vynálezu mohou obsahovat sterilní vodné nebo olejové roztoky nebo suspence a mohou být připraveny rozpouštěním aktivní složky ve vhodném vodném roztoku baktericidního a/nebo fungicidního činidla a/nebo jiného vhodného konzervačního prostředku obsahujícího povrchově aktivní činidlo. Vzniklý roztok může být poté vyčištěn filtrací, přemístěn do vhodné nádoby, která je poté utěsněna a sterilizována v autoklávu nebo ponechána při teplotě 98 až 100 °C po dobu půl hodiny. Případně může být roztok sterilizován filtrací a přemístěn do nádoby aseptickou technikou. Příklady bakteriocidních a fungicidních činidel vhodných pro začlenění do kapek jsou fenylnitrat rtuti a fenylacetát rtuti (0,002 %), benzalkoniumchlorid (0,01 %) a chlorhexidinacetát (0,01 %). Vhodná rozpouštědla pro přípravu olejových roztoků zahrnují glycerol, zředěný alkohol a propylenglykol.

15

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být podávány parenterálně, to je intravenózně, intramuskulárně, subkutánně, intranasálně, intrarektálně, intravaginálně nebo intraperitoneálně, obvykle jsou preferovány intramuskulární a subkutánní formy parenterálního podávání. Vhodné formy dávek pro toto podávání mohou být připraveny konvenčními technikami. Sloučeniny obecného vzorce I mohou být také podávány inhalací, což je intranasální nebo ihalační podávání. Vhodné formy dávek pro toto podávání, jako aerosolová nebo inhalátor s měřením dávky mohou být připraveny konvenčními technikami.

25

Pro všechny zde popsané metody používání sloučenin obecného vzorce I bude denní perorálně podávaná dávka výhodně od asi 0,1 do asi 80 mg/kg celkové tělesné hmotnosti, výhodně od asi 0,2 do asi 30 mg/kg a výhodněji od asi 0,5 do 15 mg/kg. Denní parenterální dávkovací režim činí asi 0,1 až asi 80 mg/kg celkové tělesné hmotnosti, výhodně od asi 0,2 do asi 30 mg/kg a výhodněji od asi 0,5 do 15 mg/kg. Denní lokální dávkovací režim bude výhodně od

35



0,1 do 150 mg, při podání jednou až čtyřikrát, výhodně dvakrát nebo třikrát za den. Denní inhalační dávkový režim bude výhodně od asi 0,01 do asi 1 mg/kg za den. Odborníkovi v oboru bude také zřejmé, že optimální množství a odstup jednotlivých dávek sloučeniny obecného vzorce I nebo jejích farmaceuticky přijatelných solí bude určováno podstatou a rozšířením léčených stavů určených k léčbě, formě, místu a cestě podávání, a zvláště na léčeném pacientovi, a že tato optima lze určit konvenčními technikami. Odborník v oboru bude rovněž uvážit, že optimální cesta léčení, tj. počet dávek sloučeniny obecného vzorce I nebo jejích farmaceuticky přijatelných solí podávaných za den po určený počet dní, může zjistit použitím konvenčních testů určení léčby.

15 Příklady provedení vynálezu

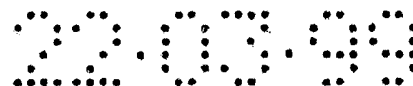
Tento vynález bude nyní popsán odkazy na následující biologické příklady, které jsou toliko ilustrační a nejsou brány jako limitující pro rozsah tohoto vynálezu.

Biologické příklady

25 Cytokiny inhibující účinek sloučenin podle tohoto vynálezu byl určen následujícími in vitro testy:

Interleukin-1 (IL-1)

30 Lidské periferní krevní monocyty jsou izolovány a čištěny buď z čerstvých krevních preparátů od dobrovolných dárců, nebo z krevní banky sražených krevních leukocytů, podle postupu, který uveřejnil Colotta a kol., J. Immunol., 132, 936, (1984). Tyto monocyty (1×10^6) byly umístěny na plotnu s 24 jamkami v koncentraci 1 až 2 miliony/ml v každé jamce. Buňky se ponechají přilnout po dobu dvou hodin, po



kterých jsou nepřilnuté buňky odstraněny jemným vymytím. Poté jsou přidány testované sloučeniny asi jednu hodinu před přidáním lipopolysacharidu (50 ng/ml) a kultury jsou inkubovány při 37 °C dalších 24 hodin. Po skončení této doby jsou supernatanty kultur odstraněny a čištěny od buněk a všech zbytků. Poté jsou supernatanty kultur neprodleně zkoušeny na biologickou aktivitu IL-1, buď metodou, kterou uveřejnil Simon a kol., *J.Immunol. Methods*, **84**, 85 (1985), (založené na schopnosti IL-1 stimulovat buněčnou linii produkující interleukin-2 (EL-4) k sekreci Interleukinu-2 v souladu s ionoforem A23187), nebo metodou, kterou publikoval Lee a kol., *J. ImmunoTherapy*, **6** (1), 1-12, (1990) (ELISA test). Reprezentativní sloučeniny obecného vzorce I, příklad 2, vykazují pozitivní inhibiční aktivitu proti IL-1.

15 **Faktor nádorové nekrózy (TNF)**

Lidské periferní krevní monocyty jsou izolovány a čištěny buď z krevní banky sražených krevních leukocytů nebo zbytků z krevních destiček, podle postupu, který uveřejnil Colotta a kol., *J. Immunol.*, **132**, 936 (1984). Tyto monocyty byly v koncentraci 1×10^6 buněk/ml umístěny na plotnu s 24 jamkami. Buňky se ponechají přilnout po dobu jedné hodiny, po které jsou supernatanty odsáty a je přidáno čerstvé médium (1 ml, RPMI-1640, Whitaker Biomedical Products, Whitaker, CA) obsahující 1 % zárodečného telecího séra a penicilin a streptomycin (10 jednotek/ml). Buňky byly inkubovány po dobu 45 min. v přítomnosti nebo bez testované sloučeniny v rozsahu dávek od 1 nM do 10 mM (sloučeniny jsou rozpuštěny ve směsi dimethylsulfoxid/ethanol tak, že výsledná koncentrace rozpouštědla v kultuře je 0,5 % dimethylsulfoxidu a 0,5 % ethanolu). Poté je přidán bakteriální lipopolysacharid (*E. coli* 055:B5[LPS] od Sigma Chemicals Co.) (100 ng/ml v 10 ml fosforečnanem pufovaného fyziologického roztoku) a kultura je inkubována po dobu 16 až 18 hodin při teplotě 37 °C v inkubátoru v atmosféře 5% CO₂. Na konci inkubační periody jsou



supernatanty kultur odděleny od buněk, centrifugovány při frekvenci otáček 3000 za minutu, aby se odstranily zbytky buněk. Supernatanty byly poté zkoušeny na aktivitu TNF za použití buď radioimunologického nebo ELISA testu, jak je popsáno v WO 92/10190 a Beckerem a kol. v J. Immunol., 147, 4307, (1991).
5 Repräsentativní sloučeniny obecného vzorce I, příklad 2, vykazují pozitivní inhibiční aktivitu vůči TNF.

Nezdálo se, že IL-1 a TNF inhibiční aktivita koreluje s vlastností sloučenin obecného vzorce I ve zprostředkování inhibice metabolismu kyseliny arachidonové. Další schopnost inhibovat produkci prostaglandinu a/nebo syntézy leukotrienů nesteroidními protizánětlivými léčivými s silnou cyklooxygenázovou a/nebo lipooxygenázovou inhibiční aktivitou neznámá, že sloučenina bude
10 také nezbytně inhibovat produkci TNF nebo IL-1 v netoxických dávkách.
15

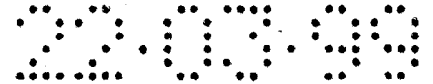
In vivo testy TNF

20 Zatímco dříve uváděné testy byly prováděny in vitro, mohou být sloučeniny obecného vzorce I testovány v systémech in vivo, jak je popsáno v:

- (1) Griswold a kol., Drugs under Exp. and Clinical Res., XIX (6), 243-248, (1993) nebo v
- 25 (2) Boehm a kol., Journal of Medicinal Chemistry, 39, 3929-3937, (1996), přičemž tyto údaje jsou zde úplně uvedeny jako odkazy.

Při výše testovaném použití vykazovaly sloučeniny obecného vzorce I, příklad 1 a příklady 6 až 11, pozitivní inhibiční aktivitu <50
30 μM v tomto testu.

Interleukin-8 (IL-8)



Primární buňky výstelky cévní lidské pupeční šňůry (Cell Systems, Kirland, Wa) jsou udržovány v kulturním mediu doplněném 15% zárodečným hovčím sérem a 1% CS-HBGF skládajícího se z FGF a heparinu. Tyto buňky byly poté dvacetinásobně zředěny před umístěním (250 μ l) do 96 jamkové želatinou potažené plotny. Před použitím bylo prostředí kultury zaměněno čerstvým prostředím (200 μ l). Poté byl přidán pufr nebo testovaná sloučenina (25 μ l, v koncentracích v rozmezí od 1 do 10 μ M) do každé jamky ve čtyřnásobném provedení a plotny byly inkubovány po dobu 6 hodin ve zvlhčovaném inkubátoru při teplotě 37 °C a v atmosféře 5 % CO₂. Na konci inkubační periody byly odstraněny supernatanty a ty byly testovány pro koncentraci IL-8 za použití soupravy IL-8 ELISA získané od R&D Systems (Minneapolis, MN). Všechna data jsou uváděna jako střední hodnota (ng/ml) opakovaného vzorkování založeného na křivce standardu. IC₅₀ byly patřičně vytvořeny nelineární regresní analýzou. Reprezentativní sloučeniny obecného vzorce I, příklad 2, vykazaly pozitivní inhibiční aktivitu vůči IL-8.

Test cytokinu specificky vázajícího protein

20

Byl prováděn test radiokompetitivního vázání, aby poskytl vysoce reprodukovatelné předběžné testy pro studie vztahů mezi strukturou a aktivitou. Tyto testy poskytly mnoho výhod oproti konvenčním biotestům, které používají čerstvě izolované lidské monocyty jako zdroj cytokinů a ELISA test k jejich kvantifikaci. Kromě toho, že to jsou snadné testy, byly testy vázání široce uznávány vzhledem k tomu, že vysoce korelují s výsledky biotestů. Specifické a reprodukovatelné testy cytokinu vázajícího inhibitor byly vyvinuty za použití rozpustné cytosolické frakce z buněk THP.1 a radioaktivně značené sloučeniny. Údaje z patentové přihlášky USSN 08/123175, Lee a kol., podáno v září 1993, USSN, Lee a kol., PCT 94/10529, podáno 16. září 1993 a Lee a kol., Nature 300, 72, 739-746 (prosinec 1994) popisující dříve zmíněnou metodu pro předběžné sledování drog

35



k identifikaci sloučenin, které interagují a váží se na protein specificky vázající cytokin (CSBP). (Uvedená literatura je zde v úplnosti začleněna jako odkazy.) Avšak pro potřeby tohoto vynálezu může být vázající protein v izolované formě v roztoku nebo v imobilizované formě nebo může být geneticky upraven, aby byl navázán na povrchu rekombinační hostitelské buňky, jako display systém bakteriofágu nebo jako slučování proteinů. Alternativně mohou být použity ve screeningovém protokolu veškeré buňky nebo cystostolické frakce zahrnující CSBP. Bez ohledu na formu vázajícího proteinu, větší počet sloučenin je ve styku s vázajícím proteinem detekováno za podmínek vhodných k tvorbě komplexu sloučenina/vázající komplex a sloučenina schopná tvorby, rozšíření nebo interference s těmito komplexy.

Reprezentativní sloučeniny obecného vzorce I, příklady 1 až 8, vykazovaly všechny pozitivní inhibiční aktivitu $IC_{50} < 50 \mu M$ v těchto testech.

Testy CSBP kinázy

Tento test měřil CSBP katalyzovaný transfer ^{32}P z $[a^{32}P]ATP$ do threoninového zbytku v receptorem epidermálního růstového faktoru (EGFR) derivovaného peptidu (T669) s následující sekvencí KRELVEPLTPSGEAPNQALLR (zbytky 661-681) (viz Gallagher a kol., Regulation of Stress Induces Cytokine Production by Pyridinyl Imidazoles: Inhibiting of CSBP Kinase, BioOrganic and Medicinal Chemistry, do tisku v roce 1996).

Reakce kinázy (celkový objem 30 μl) zahrnují: 25 mM Hesper-pufu, pH 7,5, 10 mM $MgCl_2$, 170 μM $ATP^{(1)}$, 10 μM ortho-vanadičnanu sodného, 0,4 mM peptidu T669 a od 20 do 80 ng kvasinkami exprimovaného čistěného CSBP-2 (viz Lee a kol., Nature 300, 72, 739-746 (prosinec 1994)). Sloučeniny (5 μl ze zásobního materiálu⁽²⁾ [6X]) bylo předinkubováno s enzymem a peptidem během



20 minut na ledu před začátkem reakce s ^{32}P MgATP. Reakční směs seinkubovala při teplotě 30 °C po dobu 10 min a byla zastavena přidavkem 10 μl 0,3M roztoku kyseliny fosforečné. Peptid znyčený pomocí ^{32}P byl oddělen na fosfocelulózových (Wattman, p81) filtrech nakapáním 30 μl reakční směsi. Filtry byly třikrát promyty 75mM
5 roztokem kyseliny fosforečné a poté dvakrát vodou a sečteny pro ^{32}P .

- 1) Bylo stanoveno K_m CSBP pro ATP odpovídající 170 μM . Proto sloučeniny byly screenovány při hodnotě K_m ATP.
- 10 2) Sloučeniny jsou obvykle rozpuštěné v DMSO a zředěné 25 mM roztokem Hepes-pufru, aby se dosáhla konečná koncentrace DMSO 0,17 %.

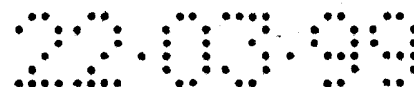
15 Reprezentativní sloučeniny obecného vzorce I, příklady 9 a 10, vykazaly pozitivní inhibiční aktivitu $\text{IC}_{50} < 50 \mu\text{M}$ v těchto testech kinázy.

Testy prostaglandin - endoperoxid syntázy-2 (PGHS-2)

20 Následující test popisuje metodu stanovení inhibičních efektů sloučenin obecného vzorce I na expresi lidského PGHS-2 proteinu v lidských monocyttech stimulovaných LPS.

Metoda:

25 Monocyty lidské periferní krve byly izolovány z povlaku ze zaschlých leukocytů centrifugací přes Ficollův a Percollův gradient. Buňky byly nasazeny v koncentraci $2 \cdot 10^6$ na jamku na 24 jamkovou plotnu a ponechaly se přilnout po dobu jedné hodiny v RPMI doplněném 1 % lidského AB séra, 20 mM L-albuminu, penicilinem, sterptomycinem a 10 mM HEPES. Byly přidány sloučeniny v různých
30 koncentracích a inkubovány při 37 °C po dobu 10 minut. Byl přidán LPS v množství 50 ng na jamku (aby vyvolal expresi enzymu), a směs byla inkubována přes noc při 37 °C. Byly odstraněny supernatanty a buňky byly promyty jednou v chladném PBS. Buňky byly lyzovány ve

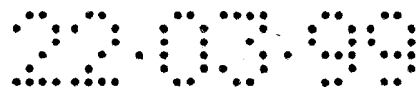


100 ml studeného lyzního pufru (50 mM Tris/HCl, pH 7,5, 150 mM NaCl, 1 % NP40, 0,5 % deoxycholátu sodného, 0,1 % SDS, 300 µg/ml DNAsy, 0,1 % TRITONu X-100, 1 mM PMSF, 1 mM leupeptinu, 1 mM pepstatinu). Lysát byl centrifugován (10 000 x g po dobu 10 min při 4 °C), aby se odstranily zbytky a rozpustná frakce byla podrobena SDS PAGE analýze (12% gel). Protein separovaný na gelu byl přemístěn na celulózovou membránu elektroforézou po dobu 2 h. při napětí 60 V. Membrána byla předčištěna po dobu jedné hodiny v PBS/0,1% Tween 20 s 5 % netučného sušeného mléka. Po trojnásobném čištění ve směsi PBS/Tweenův pufr byla membrána inkubována s monospecifickým antisérem k PGHS-2 zředěným 1:2000 a antisérem k PGHS-1 zředěným 1:1000 v PBS/Tween s 1% BSA po dobu jedné hodiny za stálého třepání. Membrána byla třikrát promyta v PBS/tween a poté inkubována s křenovou peroxidázou zředěnou 1:3000 spojenou oslím antisérem s králičím Ig (Amersham) v PBS/Tween s 1% BSA po dobu jedné hodiny za stálého míchání. Membrána byla poté třikrát promyta v PBS/tween a byl použit ECL imunodetekční systém k detekci úrovně exprese prostaglandin endoperoxid syntáz-2.

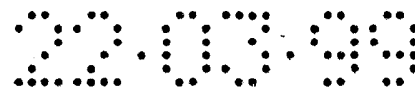
20 Výsledky

Byly testovány následující sloučeniny a bylo zjištěno, že jsou aktivní (inhibovaly LPS vyvolaný expresí proteinu PGHS-2 v rozsahu síly řádově podobném síle pro inhibici produkce cytokinů jak je popsáno v testu): 4-(4-fluorfenyl)-2-(4-methylsulfinylfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol, 6-(4-fluorfenyl)-2,3-dihydro-5-(4-pyridyl)imidazol[2,1-b]hiazol a dexamethason. Podobné sloučeniny byly testovány a byly shledány inaktivními (až do 10 mM): 2-(4-methylsulfinylfenyl)-3-(4-pyridyl)-6,7-dihydro-(5H)-pyrrolo-[1,2-a]imidazol, rolipram, fenidon a NDGA. Žádná z těchto testovaných sloučenin nevykázala inhibici PGHS-1 nebo PLA₂ proteinu v úrovni podobných experimentů.

TNF v testu traumatických mozkových změn



Tento test je určen pro zkoumání exprese faktoru nádorové nekrózy mRNA ve specifických oblastech mozku (TBI). Dospělé krysy kmene Sprague Dawley (n=42) jsou znečitlivěny pentobarbitalem sodným (60 mg/kg, i.p.) a podrobeny poškození mozku způsobenému 5 vnější fluidní perkusí mírným tlakem (243,18 kPa) směřujícím proti levému temporoparietálnímu kortexu (n=18), nebo předstíranému léčebnému zákroku (anestézie a chirurgický zákrok bez poškození mozku, n=18). Zvířata byla zabita stětím po 1, 6 a 24 hodinách po 10 zákroku, mozek byl odebrán a byly připraveny vzorky tkání levého (poškozeného) parietálního kortexu (LC), odpovídající oblasti na opačné straně v pravém kortexu (RC), kortexu přiléhajícího k poškozenému parietálnímu kortexu (LA), odpovídající přiléhající oblasti v pravém kortexu (RA), levého hippocampu (LH) a pravého hippocampu (RH). Je izolována veškerá RNA a je provedena 15 Northernblot hybridizace a kvantifikována vzhledem k TNF- α pozitivní kontrole RNA (makrofág = 100 %). Patrné zvýšení TNF- α mRNA exprese je pozorováno v LH (104 ± 17 %, pozitivního potlačení, $p < 0,05$ ve srovnání s předstíraným zákrokem), LC (105 ± 21 %, $p < 0,05$) a LA (69 ± 8 %, $p < 0,01$) v poškozené hemisféře jednu 20 hodinu po poškození. Patrné zvýšení TNF- α mRNA exprese je pozorováno v LH (46 ± 8 %, $p < 0,05$), LC (30 ± 3 %, $p < 0,01$) a LA (32 ± 3 %, $p < 0,01$) po šesti hodinách, toto zvýšení se rozplynulo po 24 hodinách. V protilehlé hemisféře je zvýšena exprese TNF- α mRNA v RH (46 ± 2 %, $p < 0,02$), RC (4 ± 3 %) a RA (22 ± 8 %) po jedné 25 hodině a RH (28 ± 11 %), RC (7 ± 5 %) a RA (26 ± 6 %) po šesti hodinách, ale nikoli po 24 hodinách po poškození. U předstíraného zákroku (chirurgický zákrok bez poškození) nebo u normálních zvířat nebyly pozorovány žádné následné změny v expresi TNF- α mRNA v žádné ze šesti oblastí mozku v žádné hemisféře a kterémkoli čase. 30 Tyto výsledky ukazují, že se mění časová exprese TNF- α mRNA ve specifických oblastech mozku, zahrnující v to i neporaněné hemisféry následně po parasagitálním fluidní perkusí způsobeném poškození mozku. Jelikož je TNF- α schopná vyvolat faktor nervového růstu



(NGF) a stimulovat uvolňování jiných cytokinů z aktivovaných astrocytů, hraje tato posttraumatická změna v genové expresi TNF- α důležitou roli jak v akutní, tak regenerativní reakci na poranění CNS.

Model poškození CNS pro IL- β mRNA

5

Tento test charakterizuje regionální expresi interleukinu-1 β (IL-1 β) mRNA ve specifických oblastech mozku, která následuje po experimentálně vyvolané zevní fluidní perkusi traumatické poškození mozku (TBI) u krys. Dospělé krysy kmene Sprague-Dawley (n=42) jsou znečitlivěny pentobarbitalem sodným (60 mg/kg, i.p.) a podrobeny poškození mozku způsobenému vnější fluidní perkusi mírným tlakem (243,18 kPa) směřujícím proti levému temporoparietálnímu kortexu (n=18), nebo předstíranému léčebnému zákroku (anestézie a chirurgický zákrok bez poškození mozku, n=18). Zvířata byla zabita stětím po 1, 6 a 24 hodinách po zákroku, mozek byl odebrán a byly připraveny vzorky tkání levého (poškozeného) parietálního kortexu (LC), odpovídající oblasti na opačné straně v pravém kortexu (RC), kortexu přiléhajícího k poškozenému parietálnímu kortexu (LA), odpovídající přiléhající oblasti v pravém kortexu (RA), levého hippocampu (LH) a pravého hippocampu (RH). Je izolována veškerá RNA a je provedena Northernblot hybridizace a IL-1 β mRNA mozkové tkáně je ukázána jako procento relativní radioaktivity IL-1 β mRNA. absolutní makrofágové RNA, která je získána ze stejného gelu. Po jedné hodině po poškození mozku je parné významné zvýšení v expresi IL-1 β u LC (20,0 \pm 0,7 % pozitivního potlačení, n=6, p <0,05 ve srovnání se zvířaty podrobenými předstíranému zákroku), LH (24,5 \pm 0,9 %, p <0,05) a LH (5,0 \pm 1,3 %, p <0,05). U předstíraného zákroku (chirurgický zákrok bez poškození) nebo u normálních zvířat nebyly pozorovány žádné následné změny v expresi IL-1 β mRNA ve kterékoli odpovídající oblasti mozku. Tyto výsledky ukazují, časová exprese IL-1 β mRNA ve specifických oblastech mozku je regionálně stimulována, následně po TBI. Tyto regionální změny v cytokinech, jako IL-8-1 β hrají roli v postraumatickém nebo regenerativním pokračování poškození mozku.

35



Příklady syntéz

Tento vynález bude nyní popsán odkazy na následující příklady, které jsou pouze ilustrativní a nejsou považovány za omezení rozsahu tohoto vynálezu. Všechny teploty jsou udávány ve stupních celsia, všechna rozpouštědla mají nejvyšší dostupnou čistotu a všechny reakce probíhají za bezvodých podmínek v argonové atmosféře, není-li uvedeno jinak.

Všechny teploty jsou udávány ve stupních celsia (°C). Hmotnostní spektra byla měřena na hmotnostním spektrometru VG Zab za použití rychlého bombardování atomů, není-li uvedeno jinak. ¹H-NMR spektra (dále pouze NMR) byla měřena při 250 MHz za použití spektrometru Bruker AM 250 nebo AM 400. Multiplicity jsou značeny: s=singlet, d=dublet, t=triplet, q=kvartet, m=multiplet a br značí široký signál. Sat značí nasycený roztok, eq značí poměr molárních ekvivalentů činidel vzhledem k hlavnímu činidlu. Velmi rychlá (flash) chromatografie byla prováděna na silikagelu 60 (230 - 400 mesh) firmy Merck.

Příklad 1

1-(4-Oxocyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol

a) 4-Fluorfenyltolylsulfonmethylformamid

Do suspenze sodné soli kyseliny p-toluensulfonové (30 g) v H₂O (100 ml) byl přidán terc.-butyl ether (50 ml), následovalo přidání koncentrované HCl (15 ml) po kapkách. Po pětiminutovém míchání byla organická fáze oddělena a vodná fáze byla extrahována methyl-terc.-butyletherem. Organická fáze byla vysušena (Na₂SO₄) a koncentrována téměř do sucha. Byl přidán hexan a volná kyselina byla odfiltrována. p-Toluensulfonová kyselina (22 g, 140,6 mmol), p-fluorbenzaldehyd (22 ml, 206 mmol), formamid (20 ml, 503 mmol) a kafrsulfonová kyselina (4 g, 17,3 mmol) byly smíchány a míchány při 60 °C po dobu 18 hodin. Vzniklá pevná látka byla rozdrcena a míchána se směsí MeOH (35 ml) a hexanu (82 ml) a poté zfiltrována.



Pevná látka byla znovu uvedena do suspenze ve směsi methanol/hexan a mohutně míchána, aby se rozbily zbývající kusy. Filtrace poskytla jmenovanou látku (22 g, 62% výtěžnost).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,13, (s, 1H), 7,71 (d, 2h), 7,43
5 (dd, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,08 (t, 2H), 6,34 (d, 1H), 2,45 (s, 3H).

b) 4-Fluorfenyltolylsulfonmethylisokyanid

Sloučenina z předešlého kroku (2,01 g, 6,25 mmol) byla
chlazena v ethynglykolu a dimethyletheru (DME) (32 ml) na teplotu -
10 °C. Poté byl přidán POCl₃ (1,52 ml, 16,3 mmol), následovalo
10 přidání triethylaminu (4,6 ml, 32,6 mmol) v DME (3 ml) po kapkách
při udržování teploty směsi pod -5 °C. Směs byla postupně zahřívána
po dobu jedné hodiny, prudce ochlazena vodou a extrahována EtOAc.
Organická fáze byla promyta nasyceným vodným roztokem NaHCO₃,
vysušena (Na₂SO₄) a zakoncentrována. Vzniklý zbytek byl rozetřen s
15 petroletherem a zfiltrován, aby poskytl jmenovanou sloučeninu (1,7g,
90% výtěžek).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,63, (d, 2H), 7,33 (m, 4H), 7,10 (t, 2H),
5,60 (s, 1H), 2,50 (s, 3H).

20 c) 2-N-Methylthiopyrimidin-4-karboxaldehyddimethylacetal

Pyrohroznový aldehyd-dimethylacetal (60 ml, 459 mmol) a N,N-
dimethylformamid (60 ml, 459mmol) byly společně míchány při teplotě
100 °C po dobu 18 hodin. Směs byla ochlazena. Do této směsi byly
25 přidány methanol (300 ml), thiomocovina (69,6 g) a methoxid sodný a
směs byla míchána při 70 °C po dobu dvou hodin. Po ochlazení byl
přidán po kapkách jodmethan (144 ml) a směs byly míchány při
pokojové teplotě po dobu 3 h. Po zředění EtOAc a H₂O byla oddělena
organická fáze, vysušena (Na₂SO₄) a zakoncentrována, aby se získala
jmenovaná sloučenina ve formě hnědého oleje (75,5 g, 82% výtěžek).

30 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,17 (d, 1h), 6,77 (d, 1H), 5,15 (s, 1H),
3,40 (s, 6H).

d) 2-Methylthiopyrimidin-4-karboxaldehyd

Směs sloučeniny z předchozího kroku (10,04 g, 55 mmol) s 3



N HCl (45 ml) byla míchána při teplotě 47 °C po dobu 24 h. Po ochlazení byl přidán EtOAc a následovalo přidání pevného NaHCO₃. Vodná fáze byla extrahována EtOAc (4 x 100 ml). Organické fáze byly spojeny, vysušeny (Na₂SO₄) a zakoncentrovány, aby se získala
5 jmenovaná látka ve formě žluté pěny.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 9,95 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 2,63 (s, 3H).

e) 1-Amino-4-(1,3-dioxycyklopentyl)cyklohexan

Do směsi 1,4-cyklohexandionmonoethylenketalu (26,7 g, 177
10 mmol) a hydroxylaminhydrochloridu (49,2 g, 708 mmol) ve vodě (250 ml) byl po částech přidán Na₂CO₃ (49,2 g, 547 mmol). Po jedné hodině míchání byla směs extrahována EtOAc. Organická fáze byla vysušena (Na₂SO₄) a zakoncentrována, aby se získal 4-(1,3-dioxycyklopentyl)-
15 cyklohexanonoxim (27,5 g, 90% výtěžek). Oxim (27,5 g, 161 mmol) byl smíchán s Raneyovým niklem (asi 13,5 ml jako suspence v EtOH) a EtOH (200 ml) a směs byla třepána za tlaku 344 kPa ve vodíkové atmosféře po dobu 4 h. Katalyzátor byl odfiltrován a filtrát byl zakoncentrován, aby se získala jmenovaná látka ve formě bezbarvého oleje (23,6 g, 93% výtěžek).

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,64 (m, 1H), 1,75-1,25 (m, 12H)

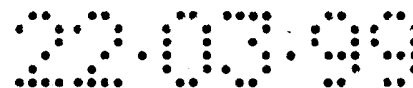
f) 2-Methylthiopyrimidin-4-karboxaldehyd(4-ethylenketalcyklohexyl)imin

Směs 2-methylthiopyrimidin-4-karboxaldehydu (9,5 g 6,9
25 mmol) připraveného v příkladu 1d a 1-amino-4-(1,3-dioxycyklopentyl)cyklohexanu (10,8 g, 6,9 mmol) z předchozího kroku byla míchána v DMF (150 ml) po dobu 18 h. Jmenovaná sloučenina byla použita bez jakéhokoli čištění.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,51 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 3,93 (s, 4H), 3,40 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,94-1,70 (m, 6H), 1,61 (m,
30 2H).

g) 1-(4-Ethylenketalcyklohexyl)imidazol-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methylthio)pyrimidin-4-yl]imidazol

Do surového produktu z předchozího příkladu v DMF



ochlazeného na 0 °C byl přidán 4-fluorfenyl-
 tolylsulfonmethylisokyanid připravený v příkladu 1b (26 g, 90 mmol) a
 K₂CO₃ (15,7 g, 113,6 mmol). Směs byla míchána při 0 °C po dobu 3
 h., poté postupně zahřívána na pokojovou teplotu a míchána po dobu
 5 18 h. Byl přidán EtOAc a směs byla filtrována za promývání pevné
 látky EtOAc. Do filtrátu byla přidána voda a organická fáze byla
 oddělena, vysušena (Na₂SO₄) a zakoncentrována. Směs byla odpařena
 téměř do sucha a filtrována za promývání směsí EtOAc, aby se získala
 jmenovaná sloučenina ve formě světle žlutých krystalů.

10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,33 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,43 (q, 2H),
 7,12 (t, 2H), 6,78 (d, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,00 (s, 4H), 2,59 (s, 3H),
 2,18 (dd, 2H), 2,04 (dq, 2H), 1,89 (dd, 2H), 1,70 (dt, 2H).

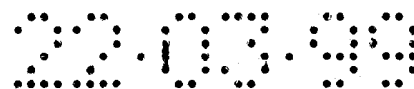
h) 1-(4-Ethylenketalcyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-
 methylsulfoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol

15 Do roztoku sloučeniny z předchozího kroku (0,20 g, 0,48
 mmol) v THF (2 ml) a MeOH (1 ml) při 0 °C byl přidán
 oxonmonopersulfát (0,36 g, 0,56 mmol) rozpuštěný v H₂O (2 ml).
 Směs byla míchána po dobu půl hodiny, poté nalita do 10% NaOH a
 extrahována EtOAc. Organická fáze byla vysušena (Na₂SO₄) a
 20 zakoncentrována. Vzniklý zbytek byl rozetřen s Et₂O a zfiltrován za
 získání jmenované sloučeniny ve formě bílé pevné látky (0,089 g, 45%
 výtěžek).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,36 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,42 (q, 2H),
 7,02 (t, 2H), 6,79 (d, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,20 (m, 2H),
 25 2,06 (m, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,70 (m, 5H).

i) 1-(4-Ethylenketalcyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-
 methoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol

Do bezvodého THF (33 ml) byl přidán methoxid sodný (5,17
 ml, 22,6 mmol, 25 % hmotnostních v methanolu) a poté sloučenina z
 30 předchozího příkladu (5 g, 11,3 mmol). Směs byla míchána při
 pokojové teplotě po dobu 2 h, poté převrstvena EtOAc a zředěna
 vodou. Organická fáze byla vysušena (Na₂SO₄) a zakoncentrována.
 Zbytek byl přečištěn velmi rychlou chromatografií (silikagel, 5%



MeOH/CH₂Cl₂). Vzniklý zbytek byl rozetřen se směsí EtOAc/hexan (1:1) aby poskytl jmenovanou sloučeninu ve formě bílé pevné látky (3,57 g, 77% výtěžek).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,34 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,40 (q, 2H), 7,00 (t, 2H), 6,78 (d, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,99 (s, 4H), 2,17 (m, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,69 (dt, 2H).

j) 1-(4-Oxocyclohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol

Směs sloučeniny z předchozího příkladu (10,73 g, 26,23 mmol) s 3N HCl (150 ml) byla míchána po dobu 36 h, poté neutralizována nasyceným vodným roztokem Na₂CO₃ a zfiltrována. Pevná látka byla promyta vodou a vodná směs byla extrahována EtOAc. Organická fáze byla vysušena (Na₂SO₄) a koncentrována, poskytujíc jmenovanou sloučeninu ve formě bílých krystalů, t.t. 212 až 214 °C.

15

Příklad 2

trans-1-(4-Hydroxycyclohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol

Do roztoku sloučeniny z příkladu 1j (0,099 g, 0,27 mmol) v MeOH/THF byl přidán roztok NaBH₄ [1 ml, 1M připravený smícháním 0,10 g NaBH₄ a MeOH (2,5 ml) a 25% NaOMe v MeOH (2 ml)]. Po desetiminutovém míchání byla směs prudce ochlazená nasyceným roztokem Na₂CO₃ a bylo odpařeno rozpouštědlo. Zbytek byl rekrystalován ze směsi MeOH/H₂O, aby poskytl jmenovanou sloučeninu ve formě bílých jehlic (0,063 g, 63% výtěžek), t.t. 188 až 190 °C.

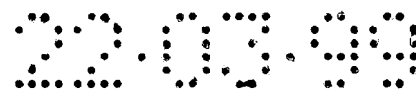
25

Příklad 3

1-(4-Oxocyclohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methylthio)pyrimidin-4-yl]imidazol

30

Postupem podle příkladu 1j s výjimkou použití sloučeniny v příkladu 1f poskylo jmenovanou sloučeninu ve formě bílých krystalů, t.t. 201 až 203 °C.



Příklad 4

trans-1-(4-Hydroxycyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methylthio)pyrimidin-4-yl]imidazol

- Postup podle příkladu 2 pouze s použitím sloučeniny z příkladu 5 poskytl jmenovanou sloučeninu ve formě bílých krystalů, t.t. 194 až 196 °C.

Příklad 5

1-(4-Oxocyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-hydroxy)pyrimidin-4-yl]imidazol

a) 1-(4-Ethylenketalcyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-hydroxy)pyrimidin-4-yl]imidazol

- Postup podle příkladu 1h pouze s vynecháním MeOH a zahřátím směsi na pokojovou teplotu a filtrací nerozpustných produktů poskytl jmenovanou sloučeninu ve formě bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,03 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,88 (dt, 2H), 6,17 (dd, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,90 (m, 4H), 2,06-1,85 (m, 4H), 1,75 (d, 2H), 1,56 (dt 2H).

b) 1-(4-Oxocyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-hydroxy)pyrimidin-4-yl]imidazol

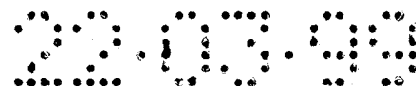
- Postup podle příkladu 1j pouze a použitím sloučeniny z předchozího kroku poskytl jmenovanou sloučeninu ve formě bílé pevné látky, t.t. 236 až 238 °C.

25 Příklad 6

1-(4-Oxocyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-isopropoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol

a) 1-(4-Ethylenketalcyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-propoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol

- 30 Směs kovového sodíku (0,161 g, 0,7 mmol) a isopropanolu (30 ml) byla míchána za jemného zahřívání dokud se kovový sodík nerozpustil. Byla přidány suspenze 1-(4-ethylenketalcyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methylsulfoxy)pyrimidin-4-yl]imidazolu připravená v



příkladu 1h (0,3 g, 0,7 mmol) v isopropanolu (10 ml) a směs byla míchána při teplotě 90 °C po dobu 2 h. Směs byla ochlazená, zředěna vodou a extrahována EtOAc. Organická fáze byla vysušena (Na₂SO₄) a zakoncentrována. Krystalizace ze směsi ethanol/voda poskytla
5 jmenovanou sloučeninu (0,15 g, 49% výtěžek).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,35 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,43 (q, 2H), 7,01 (t, 2H), 6,73 (d, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,99 (s, 4H), 2,16 (m, 2H), 2,05 (dq, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,68 (dt, 2H), 1,45 (d, 6H).

b) 1-(4-Oxocyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-isopropoxy)pyrimidin-
10 4-yl]imidazol

Postup podle příkladu 1j pouze a použitím sloučeniny z předchozího kroku poskytl jmenovanou sloučeninu ve formě bílé pevné látky, t.t. 161 až 163 °C.

15

Příklad 7

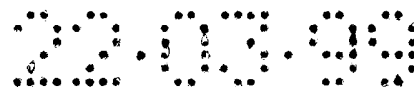
1-(4-Hydroxycyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-isopropoxy)pyrimidin-
4-yl]imidazol

Postup podle příkladu pouze a použitím sloučeniny z příkladu
20 6b poskytl jmenovanou sloučeninu, t.t. 208 až 211 °C.

Příklad 8

cis/trans-1-(4-Hydroxy-4-methylcyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-
methoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol

25 Suspenze sloučeniny z příkladu 1j (0,25 g, 0,68 mmol) v bezvodém THF (5 ml) byla ochlazená na -78 °C. Byl přidán methylmagnesiumbromid (3 ml, 9 mmol, 3M roztok v Et₂O) a směs byla postupně zahřívána na 0 °C po dobu 2 h. Reakce byla potlačena vodou směs byla extrahována EtOAc. Organická fáze byla vysušena
30 (Na₂SO₄) a zakoncentrována. Zbytek byl přečištěn technikou velmi rychlé chromatografie (silikagel, 5% MeOH/CH₂Cl₂). Vzniklý zbytek byl rozetřen se směsí EtOAc/hexan (1:1), aby poskytl jmenovanou



sloučeninu ve formě bílé pevné látky (0,06 g, 23% výtěžek), t.t. 170 až 180 °C.

Příklad 9

5 trans-1-(4-Hydroxycyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-ethoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol

a) 1-(4-Oxocyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-ethoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol

Do směsi NaH (0,36 g, 9 mmol) v bezvodém THF (9 mmol) byl po kapkách přidán ethanol (2 ml). Když skončil vývin plynu, byl
10 přidán 1-(4-ethylenketalcyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methylsulfoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol z příkladu 1h (1,3 g, 2,9 mmol) a směs byla míchána po dobu 4 h. Směs byla nalita do vody a extrahována EtOAc. Organická fáze byla vysušena (Na₂SO₄) a
15 zakoncentrována, aby poskytla jmenovanou látku ve formě žluté pevné hmoty (1,20 g, 98% výtěžek).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,32 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,40 (q, 2H), 7,00 (t, 2H), 6,75 (d, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,45 (q, 2H), 4,00 (s, 4H), 2,17 (m, 2H), 2,03 (dq 2H, 1,88 (dd, 2H), 1,76 (dt, 2H), 1,48 (t, 3H).

20 b) 1-(4-Oxocyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-ethoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol

Jmenovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 1j s použitím sloučeniny z předchozího kroku, jako pevné látky.

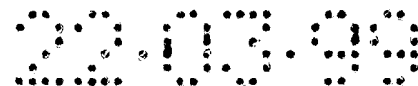
¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,36 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,43 (q, 2H),
25 7,03 (t, 2H), 6,79 (d, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,49 (q, 1H), 4,09 (q, 1H), 2,55 (m, 6H), 2,10 (m, 2H), 1,50 (t, 3H).

c) trans-1-(4-Hydroxycyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-ethoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol

30 Příklad 10

cis-1-(4-Hydroxycyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol

Do roztoku sloučeniny v příkladu 2 (1,0 g, 2,7 mmol) v THF



byl přidán trifenylfosfin (0,82 g, 3,12 mmol) a roztok byl míchán po dobu 15 min. Poté byla přidána kyselina benzoová (0,43 g, 3,53 mmol) a diisopropylkarboxylát (0,66 g, 3,26 mmol). Roztok byl míchán po dobu 24 h a poté bylo rozpouštědlo odpařeno za vakua. Zmýdelnění 5 1M roztokem LiOH (4,6 ml) následované chromatografií poskytlo bílou pevnou látku (0,6 g, 60% výtěžek), která byla krystalována ze směsi ethanol-voda, t.t. 145 až 147 °C.

Příklad 11

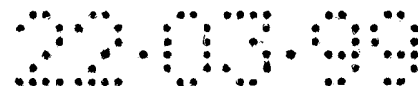
10 trans-1-(4-Hydroxycyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol

a) Syntéza 2-thiopropyl-4-dimethoxypyrimidinu

Do jednolitrové tříhrdlé baňky vybavené míchací tyčinkou, teploměrem, stomililitrovou přídavnou nálevkou a zpětným chladičem 15 byla vložena vsázka N,N-dimethylformamiddimethylacetalu (88,7 g, 700 mmol) a pyruvaldehyddimethylacetalu (85,3 g, 86,8 mmol) a tato směs zahřívána na olejové lázni při 110 °C po dobu 3 až 4 hodin. Roztok byl ochlazen na 85 °C a přidána thiomočovina (48,9 g, 636,4 mmol) a NaOMe (25% hmotnostní roztok v MeOH, 151,2 g, 160 ml, 20 700 mmol), a mícháno při 85 °C po dobu 3 až 4 h. Roztok byl ochlazen na 65 °C, vložen 1-brompropan (86,9 g, 64,4 ml, 700 mmol) do přídavné nálevky a pomalu přidáveán po dobu 10 až 15 min do reakce, s přiváděním roztoku do střední části zpětného chladiče. Po 1 h bylo vneseno do reakční směsi 100 ml EtOAc a ohřát olej na teplotu 95 °C., 25 nahrazen zpětný chladič destilačním nástavcem a oddestilováno z reakční směsi 150 až 200 ml rozpouštědla. Přidalo se dodatečně 400 ml EtOAc a 120 ml vody a míchalo při teplotě 50 °C po dobu 5 min, přeneslo do dělicí nálevky a oddělila vodná fáze. Přidalo se 60 ml vody, protřepalo a oddělila vodná fáze. Roztok EtOAc byl 30 analyzovánk určení výtěžku jmenované sloučeniny.

Alternativně může být 1-brompropan nahrazen alkylhalogenidem a alkylace probíhá při teplotách od 0 °C do 100 °C.

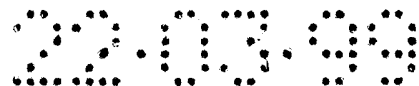
b) trans-1-(4-Hydroxycyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-propylthio)pyrimidin-4-yl]imidazol



Do roztoku produktu z oddílu a (58,3 g, 255,6 mmol) rozpuštěném ve 250 ml EtOAc bylo přidáno 213 ml (638 mmol) 3N HCl a vzniklý roztok byl zahříván na teplotu 53 °C po dobu 2 až 3 h za stálého sledování úbytku výchozích látek pomocí HPLC. Roztok byl
5 ochlazen na pokojovou teplotu, zředěn 200 ml EtOAc a upraven na pH 6 až 7 132 ml 50% roztoku NaOH. Roztok byl dále neutralizován
přídavkem 20 g pevného NaHCO₃. Směs byla přelita do dělicí nálevky, kde byla oddělena spodní, vodná vrstva. Organická vrstva byla
přemístěna do baňky s kulatým dnem objemu 1 litr a zakoncentrována
10 na rotační vakuové odparce za vakua. Zbytek byl rozpuštěn ve 175 ml acetonitrilu a poté byl přidán trans-4-aminocyklohexanol (25,02 g, 217
mmol) Vzniklý roztok byl míchán při pokojové teplotě po dobu
přibližně 20 min, až do okamžiku, kdy analýza pomocí HPLC potvrdila,
že veškerý dříve vzniklý aldehyd byl spotřebován. Roztok byl
15 zakoncentrován na rotační vakuové odparce na asi 130 ml celkového
objemu a zbytek byl zředěn ve 205 ml DMF. Byl přidán tolylisonitril z
dříve uvedeného příkladu 2b (48,0 g, 166,1 mmol) a K₂CO₃ (26,5 g,
191,7 mmol) a vzniklý roztok byl míchán při teplotě 35 °C po dobu 2,5
h, do okamžiku, kdy HPLC analýza potvrdila, že není přítomen žádný
20 imin. Poté byl roztok ochlazen na teplotu místnosti a zředěn 400 ml
TBME a 250 ml H₂O a převeden do dělicí nálevky. Směs byla
protřepána, ponechána usadit a spodní vodná vrstva byla oddělena.
Vodná vrstva byla dvakrát extrahována 300 ml TBME a oba podíly
MTBE byly spojeny a promyty 200 ml H₂O. Organická vrstva byla
25 shromážděna a zakoncentrována na přibližně 300 ml celkového
objemu. Bylo přidáno asi 80 ml hexanu a produkt krystalizoval z
roztoku po dobu následujících 3 až 4 hodin. Poté byl produkt
zfiltrován na Büchnerově nálevce a vysušen za vakua při teplotě 60 °C,
aby poskytl 44 g (64% výtěžek) jmenované látky.

30 c) trans-1-(4-Hydroxycyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol

Produkt výše uvedeného kroku b (10,8 g, 26,2 mmol) byl rozpuštěn ve 43 ml MeOH a byl přidán Oxon™ (12,1 g, 19,6 mmol) a



vzniklá suspenze byla míchána při pokojové teplotě po dobu 4 až 24 hodin. Poté, co HPLC potvrdila, že nezbývá žádný výchozí materiál, byly zbývající soli Oxonu[™] odstraněny filtrací suspenze na Büchnerově nálevce. Byl přidán roztok NaOMe v MeOH (25%, 16 ml) až do pH
5 12. Po 20 min potvrdila HPLC že reakce skončila a do reakční směsi bylo přidáno 100 ml vody. Vzniklý roztok byl míchán při pokojové teplotě po dobu 3 h, poté byl zfiltrován na Büchnerově nálevce a promyt 50 ml vody. Světlé bílé krystaly jmenované sloučeniny byly vysušeny za vakua při 65 °C po dobu 6,0 h (62% výtěžek).

10 Všechny publikace, zahrnující, ale ne jimi omezené, patenty a patentové přihlášky citované v tomto popisu jsou zde začleněny jako odkazy jakoby každá samostatná publikace byla přesně a jednotlivě uvedena aby byla začleněna odkazem v celém svém rozsahu.

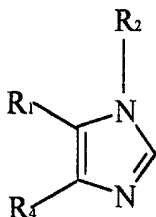
Výše uvedený popis plně ukazuje vynález včetně jeho
15 výhodných provedení. Modifikace a zlepšení těchto provedení zde výslovně uvedené jsou v mezích následujících patentových nároků. Je zamýšleno, aby odborník v oboru, za použití předchozího popisu, mohl použít tento vynález v jeho úplném rozsahu bez dalšího propracování. Proto jsou zde příklady předkládány pouze jako ilustrativní a nejsou v
20 žádném směru omezeny rozsahem tohoto vynálezu. Ta provedení vynálezu, ve kterých jsou nárokovány výlučné vlastnosti nebo výhody jsou definovány jak uvedeno dále

25

30

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce I



(I)

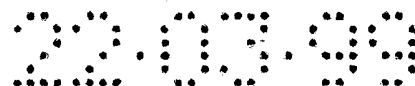
5 kde

R₁ je 4-pyridyl, pyrimidinyl, chinonyl, isochinoly, chinazolin-4-yl, 1-imidazolyl nebo 1-benzimidazolyl, jejichž kruh je substituován alkoxykupinou obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy nebo alkylthioskupinou obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy a je navíc popřípadě substituován alkylem obsahujícím jeden až čtyři uhlíkové atomy, halogenem, hydroxylem, alkoxykupinou obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, alkylthioskupinou obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, alkylsulfinylskupinou obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, CH₂OR₁₂, aminoskupinou, mono- a dialkylaminoskupinou s jedním až šesti uhlíkovými atomy v každém alkylu, N(R₁₀)C(O)R_C nebo N-heterocyklylovým kruhem, které má od pěti do sedmi členů a popřípadě obsahuje dodatečný heteroatom vybraný z kyslíku, síry nebo NR₁₅;

20

R₄ je fényl, naft-1-yl nebo naft-2-yl nebo heteroaryl, který je popřípadě substituován jedním nebo dvěma substituenty, každý z nich je nezávisle vybrán a který pro 4-fényl, 4-naft-1-yl, 5-naft-2-yl nebo 6-naft-2-yl je halogen, kyanoskupina, nitroskupina, -C(Z)NR₇R₁₇, -C(Z)OR₁₆, -(CR₁₀R₂₀)_vCOR₁₂, -SR₅, -SOR₅, -OR₁₂, halogenem substituovaný alkyl s jedním až čtyřmi uhlovodíkovými atomy, alkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, -ZC(Z)R₁₂, -NR₁₀C(Z)R₁₆ nebo -(C₁₀R₂₀)_vNR₁₀R₂₀ a který je pro jiné polohy substituce halogen, kyanoskupina, -C(Z)NR₁₃R₁₄, -C(Z)OR₃, -

25



- $(CR_{10}R_{20})_m$ COR₃, -S(O)_mR₃, -OR₃, halogenem substituovaný alkyl
 obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, alkyl obsahující
 jeden až čtyři uhlíkové atomy, -
 $(CR_{10}R_{20})_m$ NR₁₀C(Z)R₃, -NR₁₀S(O)_mR₃, -
 5 NR₁₀S(O)_mNR₇R₁₇, -ZC(Z)R₃ nebo $-(CR_{10}R_{20})_m$ NR₁₃R₁₄;

v je 0 nebo celé číslo nabývající hodnoty od 1 do 2,

m je 0 nebo celé číslo nabývající hodnoty od 1 do 2,

10

m' je celé číslo nabývající hodnoty od 1 do 2,

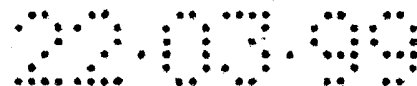
m'' je 0 nebo celé číslo nabývající hodnoty od 1 do 5,

- 15 R_C je vodík, alkyl obsahující jeden až šest uhlíkových atomů, cykloalkyl
 obsahující tři až sedm uhlíkových atomů, aryl, aralkyl obsahující
 jeden až čtyři uhlíkové atomy v alkylové části, heteroaryl,
 heteroarylalkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy v
 alkylové části, heterocyklyl nebo heterocyklylalkylalkyl obsahující
 20 jeden až čtyři uhlíkové atomy v každé alkylové části,

- R₂ je popřípadě substituovaný cykloalkyl obsahující tři až sedm
 uhlíkových atomů nebo cykloalkylalkyl obsahující tři až sedm
 uhlíkových atomů v cykloalkylové části a jeden až deset
 25 uhlíkových atomů v alkylové části,

R₃ je heterocyklyl, heterocyklylalkyl obsahující jeden až deset
 uhlíkových atomů v alkylové části nebo R₈,

- 30 R₅ je vodík, alkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, alkenyl
 obsahující dva až čtyři uhlíkové atomy, alkynyl obsahující dva až
 čtyři uhlíkové atomy nebo NR₇R₁₇, nepočítaje části s -SR₅, který
 je -SNR₇R₁₇ a -SOR₅, který je -SOH,



5 R_7 a R_{17} jsou každý nezávisle vybrány z vodíku nebo alkylu obsahujícího jeden až čtyři uhlíkové atomy, nebo R_7 a R_{17} tvoří spolu s dusíkem, na který jsou navázány, heterocyklický kruh obsahující od pěti do sedmi členů, přičemž tento kruh popřípadě obsahuje dodatečný heteroatom vybraný z kyslíku, síry nebo NR_{15} ,

10 R_8 je alkyl obsahující jeden až deset uhlíkových atomů, halogenem substituovaný alkyl obsahující jeden až deset uhlíkových atomů, alkenyl obsahující dva až deset uhlíkových atomů, alkinyl obsahující dva až deset uhlíkových atomů, cykloalkyl obsahující tři až sedm uhlíkových atomů, cykloalkenyl obsahující pět až sedm uhlíkových atomů, aryl, aralkyl obsahující jeden až deset uhlíkových atomů v alkylové části, heteroaryl, heteroarylalkyl
15 obsahujícím jeden až deset uhlíkových atomů v alkylové části, $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$, $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$, kde aryl, aralkyl, heteroaryl a heteroarylalkyl mohou být popřípadě substituovány,

20 n je celé číslo nabývající hodnoty od 1 do 10,

25 R_9 je vodík, $-C(Z)R_{11}$ nebo popřípadě substituovaný alkyl obsahující jeden až deset uhlíkových atomů, $S(O)_2R_{18}$, popřípadě substituovaný aryl nebo popřípadě substituovaný aralkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy v alkylové části,

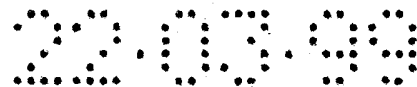
R_{10} a R_{20} je každý nezávisle vybrán z vodíku nebo alkylu obsahujícího jeden až čtyři uhlíkové atomy,

30 R_{11} je vodík nebo R_{18} ,

R_{12} je vodík nebo R_{16} ,

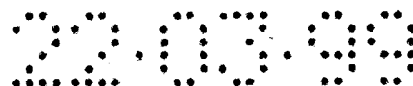


- 5 R_{13} a R_{14} je každý nezávisle vybrán z vodíku nebo popřípadě substituovaného alkylu obsahujícího jeden až čtři uhlíkové atomy, popřípadě substituovaného arylu nebo popřípadě substituovaného aralkylu obsahujícího jeden až čtyři uhlíkové atomy v alkylové části, nebo tvoří spolu s dusíkem, na který jsou navázány, heterocyklický kruh obsahující od pěti do sedmi členů, přičemž tento kruh popřípadě obsahuje dodatečný heteroatom vybraný z kyslíku, síry nebo NR₉,
- 10 R_{15} je vodík, alkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy nebo C(Z)-alkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy v alkylové části,
- 15 R_{16} je alkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, halogenem substituovaný alkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy nebo cykloalkyl obsahující tři až sedm uhlíkových atomů,
- 20 R_{18} je alkyl obsahující jeden až deset uhlíkových atomů, cykloalkyl obsahující tři až sedm uhlíkových atomů, aryl, aralkyl obsahující jeden až deset uhlíkových atomů v alkylové části, heterocyklyl, heterocyklylalkyl obsahujícím jeden až deset uhlíkových atomů v alkylové části, heteroaryl nebo heteroarylalkyl, a
- Z je kyslík nebo síra,
- 25 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl
2. Sloučenina podle nároku 1, kde R_1 je substituovaný 4-pyridyl nebo 4-pyrimidyl.
- 30 3. Sloučenina podle nároku 2, kde substituentem je alkoxykupina obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy.
4. Sloučenina podle nároku 2, kde R_4 je popřípadě substituovaný fenyl.



5. Sloučenina podle nároku 4, kde je fenyl jednou nebo dvakrát popřípadě substituován halogenem, $-SR_5$, $-S(O)R_5$, $-OR_{12}$, halogenem substituovaný alkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy nebo alkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy.
6. Sloučenina podle nároku 1, kde R_2 je vybrán z popřípadě substituovaných cykloalkylů obsahujících od čtyř do šesti uhlíkových atomů.
7. Sloučenina podle nároku 1, kde R_2 je vybrán z popřípadě substituovaných cykloalkylalkylu obsahujících od čtyř do šesti uhlíkových atomů v cykloalkylové části a obsahujících od jednoho do čtyř uhlíkových atomů.
8. Sloučenina podle nároku 6 nebo 7, kde může být cykloalkylový kruh jednou až třikrát substituován nezávisle na sobě halogenem, hydroxyskupinou, alkoxykupinou obsahující jeden až deset uhlíkových atomů, $-S(O)_m$ alkylem obsahujícím jeden až deset uhlíkových atomů, kde m je 0, 1 nebo 2, amino-, nitro-, kyanoskupinou, NR_7R_{17} , alkylem obsahujícím jeden až deset uhlíkových atomů, substituovaným alkylem, kde substituenty jsou vybrány z halogenu, hydroxy-, nitro-, kyanoskupiny, NR_7R_{17} , $S(O)_m$ alkylem obsahujícím jeden až čtyři uhlíkové atomy, $C(O)OR_{11}$, $-O-(CH_2)_s-O-$, kde s nabývá hodnot od jedné do tří, $-C(O)H$, $=O$, $=N-OR_{11}$, $-N(R_{10})-OH$, $-N(OR_b)-C(O)-R_6$, popřípadě substituovaným arylem nebo popřípadě substituovaným aralkylem, $N(R_{10})C(O)X_1$, $C(O)OR_{11}$, popřípadě substituovaným alkylem nebo popřípadě substituovaným alkinylem obsahujícím jeden až deset uhlíkových atomů,

kde R_b je vodík, farmaceuticky přijatelný kation, aroyl nebo alkanoylová skupina obsahující jeden až deset uhlíkových atomů.



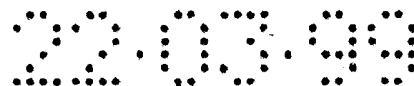
R_6 je skupina $NR_{19}R_{21}$, alkyl obsahující jeden až šest uhlíkových atomů, alkyl obsahující jeden až šest uhlíkových atomů substituovaný halogenem, alkyl obsahující jeden až šest uhlíkových atomů substituovaný hydroxylem, alkenyl obsahující dva až šest uhlíkových atomů, aryl nebo heteroaryl popřípadě substituovaný halogenem, alkylem obsahujícím jeden až šest uhlíkových atomů, alkylem obsahujícím jeden až šest uhlíkových atomů substituovaným halogenem, hydroxylem nebo alkoxykem obsahujícím jeden až šest uhlíkových atomů.

R_{19} je vodík nebo alkyl obsahující jeden až šest uhlíkových atomů,

R_{21} je vodík nebo alkyl obsahující jeden až šest uhlíkových atomů, aryl, benzyl, heteroaryl, alkyl substituovaný halogenem nebo hydroxylem, nebo fenyl substituovaný členem vybraným ze skupiny, ve které je zahrnut halogen, kyanoskupina, alkyl obsahující jeden až dvanáct uhlíkových atomů, alkoxykupina obsahující jeden až šest uhlíkových atomů, alkyl obsahující jeden až šest uhlíkových atomů substituovaný halogenem, alkylthioskupina, alkylsulfonyl- nebo alkylsulfinylskupina nebo popřípadě mohou R_{19} a R_{21} spolu s dusíkem na který jsou navázány tvořit kruh o pěti až sedmi členech, které mohou být popřípadě nahrazeny heteroatomy vybranými z kyslíku, síry nebo dusíku., a

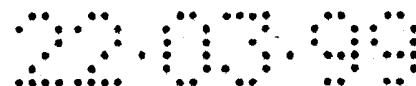
X_1 je alkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, aryl, aralkyl obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy v alkylové části nebo $N(R_{10})C(O)aryl$.

9. Sloučenina podle nároku 8, kde případnými substituenty jsou hydroxyskupina, aryl, aralkyl, alkyl, alkinyl, NR_7R_{17} , $NR_7R_{17}alkyl$



obsahující jeden až šest uhlíkových atomů, =O, =NOR₁₁, -NH(OH), -N(OH)-C(O)-NH₂, kyanalkyl, nitroalkyl nebo -O-(CH₂)₂O-

- 5 10. Součennina podle nároku 1, kterou je
1-(4-oxocyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol,
trans-5-[4-(2-methoxy)pyrimidin-4-yl]-4-(4-fluorfenyl)-1-(4-hydroxycyklohexyl)imidazol,
- 10 cis-5-[4-(2-methoxy)pyrimidinyl]-4-(4-fluorfenyl)-1-(4-hydroxycyklohexyl)-imidazol,
5-[4-(2-methylthio)pyrimidinyl]-4-(4-fluorfenyl)-1-(4-oxocyklohexyl)-imidazol,
trans-1-(4-hydroxycyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-
- 15 methylthio)pyrimidin-4-yl]imidazol,
1-(4-oxocyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-hydroxy)pyrimidin-4-yl]imidazol,
1-(4-oxocyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-isopropoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol,
- 20 1-(4-hydroxycyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-isopropoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol,
cis-1-(4-hydroxy-4-methylcyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)-pyrimidin-4-yl]imidazol,
trans-1-(4-hydroxy-4-methylcyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-
- 25 methoxy)-pyrimidin-4-yl]imidazol a
trans-1-(4-hydroxycyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-ethoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.
- 30 11. Farmaceutický prostředek, **vyznačující se tím**, že obsahuje sloučeninu podle kteréhokoli nároku 1 až 10 a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo.



12. Sloučenina, kterou je:

cis-1-(4-hydroxycyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol,

5 trans-1-(4-hydroxycyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol,

cis-1-(4-hydroxy-4-methylcyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)-pyrimidin-4-yl]imidazol, a

trans-1-(4-hydroxy-4-methylcyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)-pyrimidin-4-yl]imidazol,

10 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

13. Farmaceutický prostředek, **vyznačující se tím**, že obsahuje farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo a sloučeninu, kterou je

cis-1-(4-hydroxycyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-

15 methoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol,

trans-1-(4-hydroxycyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol,

cis-1-(4-hydroxy-4-methylcyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)-pyrimidin-4-yl]imidazol, a

20 trans-1-(4-hydroxy-4-methylcyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)-pyrimidin-4-yl]imidazol,

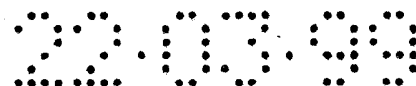
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

14. Způsob léčby cytokiny zprostředkované choroby u savců, u

25 kterého je tato potřeba, **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 13 tomuto savci.

15. Způsob podle nároku 14, **vyznačující se tím**, že savec je postižen

30 cytokinem zprostředkovanou chorobou vybranou z psoriatické artritidy, Reiterova syndromu, revmatoidní artritidy, dny, traumatické artritidy, rubella artritidy a akutní synovitidy, revmatické spondylitidy, osteoartritidy, dnové artritidy, a jiných



artritických stavů, sepse, septického šoku, endotoxického šoku, gram negativní sepse, syndromu toxického šoku, Alzheimerovy choroby, mrtvice, neurotraumatu, astmatu, syndromu dýchacích potíží dospělých, mozkové malárie, chronického zánětu plic, silikózy, plicní sarkoidózy, resorpce kostí, osteoporózy, restenózy, srdečních a ledvinových reperfučních změn, trombózy, glomerulonefritidy, diabetu, reakce hostitele na štěp, odvržení štěpu, zánětlivého onemocnění střeva, Crohnovy choroby, vředového zánětu tlustého střeva, roztroušené sklerózy, degenerace svalů, ekzemu, kontaktní dermatitidy, lupénky, spálení sluncem a zánětu spojivek.

16. Způsob podle nároku 14, **vyznačující se tím**, že cytokinem zprostředkované onemocnění je astma, osteoporéza nebo artritida.

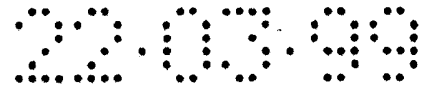
15

17. Způsob léčby zánětu u savce, u kterého je tato potřeba, **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 13 tomuto savci.

18. Způsob léčby osteoporózy u savce, u kterého je tato potřeba, **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 13 tomuto savci.

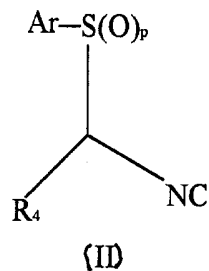
19. Způsob léčby CSBP/RK/p38 kinázou zprostředkovaných onemocnění u savce, u kterého je tato potřeba, **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 13 tomuto savci.

20. Způsob podle nároku 19, **vyznačující se tím**, že savci jsou postiženi CSBP/RK/p38 kinázou zprostředkovaným onemocněním, kterým je psoriatická artritida, Reiterův syndrom, revmatoidní artritida; dna, dnová artritida, traumatická artritida, rubella artritida

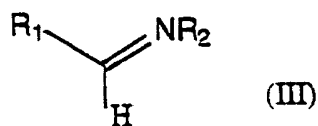


a akutní synovitida, revmatická artritida a revmatická spondylitida, osteoartritida, dnová artritida, a jiné artritické stavy, sepse, septický šok, endotoxický šok, gram negativní sepse, syndrom toxického šoku, Alzheimerova choroba, mrtvice, neurotrauma, astma, syndrom dýchacích potíží dospělých, mozková malárie, chronický zánět plic, silikóza, plicní sarkoidóza, chorobná resorpce kostí, osteoporóza, restenóza, srdeční a ledvinové reperfuční změny, trombóza, glomerulonefritida, diabetes, reakce hostitele na štěp, odvržení štěpu, zánětlivé onemocnění střeva, Crohnova choroba, vředový zánět tlustého střeva, roztroušená skleróza, degenerace svalů, ekzém, kontaktní dermatitida, lupénka, spálení sluncem a zánět spojivek.

21. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, jak je definována v nároku 1, vyznačující se tím, že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce II:



20 se sloučeninou obecného vzorce III



25

kde p je 0 nebo 2,

a bázi dosti silnou, aby deprotonovala isonitrilovou skupinu sloučeniny obecného vzorce II,



a R_1 , R_2 a R_4 jsou definovány stejně, jako v nároku 1 nebo jsou prekursorry skupin R_1 , R_2 , R_4 a Ar je popřípadě substituovaná fenylová skupina a potom, je-li to nezbytné, převádějící se prekursorry R_1 , R_2 a R_4 na skupiny R_1 , R_2 a R_4 .

5

22. Způsob podle nároku 21, **vyznačující se tím**, že reakce, je-li $p = 0$, využívá TBD jako báze.

10

23. Způsob podle nároku 21, **vyznačující se tím**, že je-li $p = 2$, báze v reakci je amin, uhličitany, hydrid nebo alkyl- nebo aryllithium.

24. Způsob podle nároku 21, **vyznačující se tím**, že imin obecného vzorce III se izoluje před reakcí se sloučeninou obecného vzorce II.

15

25. Způsob podle nároku 21, **vyznačující se tím**, že imin obecného vzorce III vzniká in situ před reakcí se sloučeninou obecného vzorce II.

20

26. Způsob podle nároku 25, **vyznačující se tím**, že imin vzniká in situ reakcí aldehydu obecného vzorce $R_4\text{CHO}$, kde R_4 je definován stejně jako u vzorce I, s primárním aminem obecného vzorce $R_2\text{NH}_2$, kde R_2 je definován stejně jako u vzorce I.

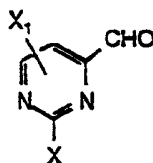
25

27. Způsob podle nároku 26, **vyznačující se tím**, že ke vzniku iminu in situ se používá dehydratačních podmínek.

30

28. Způsob podle nároku 27, **vyznačující se tím**, že rozpouštědlem je N,N-dimethylformamid (DMF), halogenovaná rozpouštědla, tetrahydrofuran (THF), dimethylsulfoxid (DMSO), alkoholy, benzen, toluen nebo DME.

29. Způsob podle nároku 25, **vyznačující se tím**, že aldehydem obecného vzorce $R_1\text{CHO}$ je pyrimidinaldehyd obecného vzorce:



5

kde

X je alkoxy skupina obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy nebo alkylthio skupina obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy a

- 10 X₁ je definován jako případný substituent na skupině R₁ v obecném vzorci I podle nároku 1,

aby vznikla sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

15

30. Způsob podle nároku 25, **vyznačující se tím**, že primárním aminem R₂NH₂ je cykloalkylamin obsahující tři až sedm uhlíkových atomů, je cykloalkylalkylamin obsahující tři až sedm uhlíkových atomů v cykloalkylové části a jeden až deset uhlíkových atomů v alkylové části, přičemž všechny z nich mohou být popřípadě substituovány.

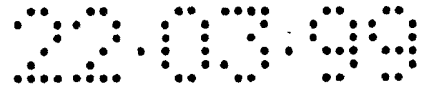
20

31. Způsob podle nároku 29, **vyznačující se tím**, že R₂ skupina R₂ je 4-hydroxycyklohexyl, 4-ketocyklohexyl, 4-oxirancyklohexyl, 4-methyl-4-hydroxycyklohexyl, 4-isopropyl-4-hydroxycyklohexyl, 4-pyrrolidinyl-cyklohexyl, 4-methyl-4-aminocyklohexyl, 4-methyl-4-acetamidocyklohexyl, 4-fenyl-4-hydroxycyklohexyl, 4-benzyl-4-hydroxycyklohexyl, 1-propenyl-4-hydroxyl, 4-hydroxy-4-aminocyklohexyl, 4-aminomethyl-4-hydroxycyklohexyl nebo 4-(1,3-dioxycyklopentyl)cyklohexyl.

25

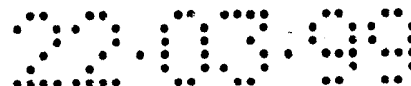
30

32. Způsob podle nároku 21, **vyznačující se tím**, že sloučeninou je: 1-(4-oxocyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)pyrimidin-4-yl]-imidazol,



- trans-5-[4-(2-metoxy)pyrimidinyl]-4-(4-fluorfenyl)-1-(4-hydroxycyklohexyl)-imidazol,
 cis-5-[4-(2-metoxy)pyrimidin-4-yl]-4-(4-fluorfenyl)-1-(4-hydroxycyklohexyl)imidazol,
- 5 5-[4-(2-methylthio)pyrimidinyl]-4-(4-fluorfenyl)-1-(4-oxocyklohexyl)-imidazol,
 trans-1-(4-hydroxycyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methylthio)pyrimidin-4-yl]imidazol,
 1-(4-oxocyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-hydroxy)pyrimidin-4-yl]imidazol,
- 10 1-(4-oxocyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-isopropoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol,
 1-(4-hydroxycyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-isopropoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol,
- 15 cis-1-(4-hydroxy-4-methylcyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)-pyrimidin-4-yl]imidazol,
 trans-1-(4-hydroxy-4-methylcyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol,
 trans-1-(4-hydroxycyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-ethoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol
- 20 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

33. Způsob podle nároku 32, **vyznačující se tím**, že sloučeninou je:
- cis-1-(4-hydroxycyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol,
- 25 trans-1-(4-hydroxycyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)pyrimidin-4-yl]imidazol,
 cis-1-(4-hydroxy-4-methylcyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)-pyrimidin-4-yl]imidazol,
- 30 trans-1-(4-hydroxy-4-methylcyklohexyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-[(2-methoxy)-pyrimidin-4-yl]imidazol,
 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.



34. Způsob inhibice syntézy prostaglandin endoperoxid syntázy-2 (PGHS-2) u savce, u kterého je tato potřeba, **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 tomuto savci.

5

35. Způsob podle nároku 34, **vyznačující se tím**, že inhibice PGHS-2 se používá při profylaxi nebo terapeutické léčbě edemu, horečky, algesie, neuromuskulární bolesti, bolesti hlavy, rakovinné bolesti nebo artritické bolesti.

10

15

20

25

30