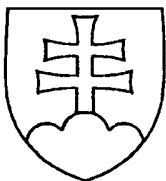


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 12.07.94
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 07/819 551, 07/867 249
(32) Dátum priority: 13.01.92, 10.04.92
(33) Krajina priority: US, US
(43) Dátum zverejnenia: 08.03.95
(86) Číslo PCT: PCT/US93/00674, 13.01.93

(21) Číslo dokumentu:

835-94

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 401/04,
C 07 D 403/04 //
A 61 K 31/44,
31/47,
31/505

(71) Prihlasovateľ: Smithkline Beecham Corporation, Philadelphia, PA, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Adams Jerry Leroy, Wayne, PA, US;
Gallagher Timothy Francis, Harleysville, PA, US;
Lee John C., Radnor, PA, US;
White John Richard, Coatesville, PA, US;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Imidazolové deriváty, spôsob ich výroby, ich použitie na výrobu farmaceutických prostriedkov s ich obsahom

(57) Anotácia:
2,4,5-Triarylimidazolové deriváty všeobecného vzorca I, ktoré je možné použiť na prevenciu a liečenie chorôb, vznikajúcich príliš vysokou neriadenou produkciou cyto-
kínov.

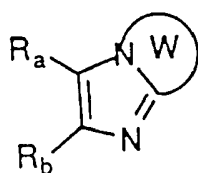
Imidazolové deriváty, spôsob ich výroby, ich použitie na výrobu farmaceutických prostriedkov a farmaceutické prostriedky s ich obsahom

Oblasť techniky

Vynález sa týka novej skupiny imidazolových derivátov, spôsobu výroby týchto látok, ich použitia na výrobu farmaceutických prostriedkov na liečenie ochorení, vyvolaných poruchami v tvorbe cytokínu a tiež farmaceutických prostriedkov s obsahom týchto látok.

Doterajší stav techniky

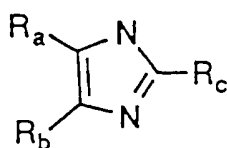
V posledných niekoľkých rokoch boli vyvíjané veľké snahy preskúmať zlúčeniny, ktoré sú schopné spôsobiť inhibíciu cytokínov tak, aby bolo možné liečiť chorobné stavy, ktorých príčinou je príliš vysoká alebo neregulovaná produkcia cytokínov. Bolo zistené, že cytokíny IL-1 a TNF, opísané napríklad v medzinárodných patentových prihláškach W088/01169, W090/15534, W091/00092, W092/10190, W092/10498 a W092/12154, zverejnených po podaní tejto prihlášky, môžu byť inhibované zlúčeninami všeobecného vzorca A



(A)

v ktorom R_a znamená pyridyl, R_b je prípadne substituovaný fenyl a W znamená čiastočne alebo úplne nenasýtený kondenzovaný 5- alebo 6-členný heterocyklický kruh, ako pyrölyl, pyridyl, dihydropyrölyl, dihydropyridinyl, dihydrotiazölyl alebo tetrahydrotriazinyl, v uvedených medzinárodných prihláškach sú opísané aj zlúčeniny vzorca A a inhibícia cytokínov týmito látkami. Uvedené látky sú okrem toho inhibítory enzýmu 5-lipoxigenázy. Teraz bolo neočakávane zistené, že

v prípade, že sa kruh W nahradí niektorými substituentmi v polohe 2, zostáva inhibičný účinok vzhľadom na cytokíny zachovaný. Tieto látky sú 2-substituované-4-aryl-5-heteroarylimidazolové deriváty. Zlúčeniny tejto skupiny už boli skúmané ako protizápalové látky, pôsobiace v zásade ako inhibítory cyklooxygenázy, ako bolo opísané napríklad v US patentových spisoch č. 3 707 405 a 3 929 807. Druhý z uvedených spisov opisuje zlúčeniny všeobecného vzorca B

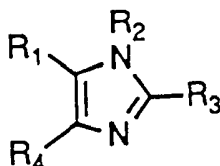


(B)

kde jeden zo symbolov R_a a R_b je fenyl, prípadne substituovaný a druhý z týchto symbolov znamená šesťčlenný heterocyklický kruh, obsahujúci 1 alebo 2 atómy dusíka, R_c znamená nižší alkyl, cykloalkyl alebo fenyl, prípadne substituovaný atómom halogénu, nižším alkylovým alebo nižším alkoxylovým zvyškom, výhodnou zlúčeninou je 2-(4-chlórfenyl)-4-(4-metoxifenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol. Uvádza sa, že tieto látky majú protizápalový, analgetický a antipyretický účinok. Nikde sa však neuvádza, že by tieto látky mohli spôsobovať inhibíciu cytokínu.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoria imidazolové deriváty všeobecného vzorca I



(I)

kde

R_1 znamená 4-pyridyl, pyrimidinyl, chinolyl, izochinoliny, 1-imidazolyl alebo 1-benzimidazolyl, prípadne

substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi, nezávisle volenými zo skupiny alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, atóm halogénu, alkoxy skupina alebo alkyltioskupina vždy s 1 až 4 atómami uhlíka, aminoskupina, mono- alebo dialkylaminoskupina vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylových častiach alebo 5- alebo 7-členný N-heterocyklický kruh, prípadne obsahujúci ďalší heteroatóm zo skupiny kyslík, síra alebo NR_{22} ,

- R_2 znamená R_8 alebo $-\text{OR}_{12}$,
 R_3 znamená skupinu $-\text{X}_a\text{P}(\text{Z})(\text{X}_b\text{R}_{13})_2$ alebo $\text{Q}-(\text{Y}_1)_t$,
 Q znamená aryl alebo heteroaryl,
 t znamená celé číslo 1 až 3,
 X_a znamená $-\text{NR}_8-$, atóm kyslíka alebo síry alebo alkylénový reťazec s 1 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaný alkylovým zvyškom s 1 až 4 atómami uhlíka a prípadne prerušený skupinou $-\text{NR}_8-$, $-\text{O}-$ alebo $-\text{S}-$,
 X_b znamená skupinu $-(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n$, $-\text{NR}_8-$, $-\text{O}-$ alebo $-\text{S}-$,
 Z znamená atóm kyslíka alebo síry,
 n znamená celé číslo 0 alebo 1 až 10,
 Y_1 sa nezávisle volia zo skupiny atóm vodíka, alkyl s 1 až 5 atómami uhlíka, halogénalkyl s 1 až 5 atómami uhlíka, atóm halogénu, $-\text{X}_a-\text{P}(\text{Z})-(\text{X}_b\text{R}_{13})_2$ alebo $-(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{Y}_2$.
 Y_2 znamená niektorú zo skupín $-\text{OR}_8$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{11}$, $-\text{SR}_8$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{OR}_8$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{O}(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{CO}_2\text{R}_8$, $-\text{CO}_2(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n$, CONR_8R_9 , $-\text{ZC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{Z})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{R}_8$, $-\text{C}(\text{Z})\text{NR}_8\text{OR}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{11}$, $-\text{N}(\text{OR}_{21})\text{C}(\text{Z})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{N}(\text{OR}_{21})\text{C}(\text{Z})\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{NOR}_{21})\text{R}_8$, $-\text{NR}_{10}\text{C}(=\text{NR}_{15})\text{SR}_{11}$, $-\text{NR}_{10}\text{C}(=\text{NR}_{15})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{C}(=\text{CR}_{14}\text{R}_{24})\text{SR}_{11}$, $-\text{NR}_{10}\text{C}(=\text{CR}_{14}\text{R}_{24})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $\text{NR}_{10}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$, $-\text{C}(=\text{NR}_{13})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NOR}_{13})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NR}_{13})\text{ZR}_{11}$, $-\text{OC}(\text{Z})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{S}(\text{O})_m\text{CF}_3$, $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{OR}_{10}$, 5-(R_{18})-1,2,4-oxadiazol-3-yl alebo 4-(R_{12})-5-($\text{R}_{18}\text{R}_{19}$)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl,
 m znamená 1 alebo 2,

- n' znamená celé číslo 1 až 10,
- R₄ znamená fenyl, naft-1-yl alebo naft-2-yl, prípadne substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi, ktoré sa volia nezávisle a ktoré sa v prípade, že ide o 4-fenyl, 4-naft-1-yl alebo 5-naft-2-yl, volia zo skupiny atóm halogénu, kyanoskupina, -C(Z)NR₇R₁₇, -C(Z)OR₂₃, -(CR₁₀R₂₀)_mCOR₃₆, -SR₅, -SOR₅, -OR₃₆, halogénsupstituovaný C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl, ZC(Z)R₃₆, NR₁₀C(Z)R₂₃ alebo -(CR₁₀R₂₀)_mNR₁₀R₂₀ a v prípade, že ide o iné polohy substitúcie, volia zo skupiny atóm halogénu, kyanoskupina, -C(Z)NR₁₆R₂₆, -C(Z)OR₈, -(CR₁₀R₂₀)_mCOR₈, -S(O)_mR₈, -OR₈, halogénalkyl alebo alkyl vždy s 1 až 4 atómami uhlíka, -(CR₁₀R₂₀)_mNR₁₀C(Z)R₈, NR₁₀S(O)_mR₁₁, -NR₁₀S(O)_mNR₇R₁₇, kde m znamená 1 alebo 2, -ZC(Z)R₈ alebo -(CR₁₀R₂₀)_mNR₁₆R₂₆,
- m znamená 0 alebo celé číslo 1 alebo 2,
- R₅ znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, alkenyl alebo alkynyl, vždy s 2 až 4 atómami uhlíka alebo NR₇R₁₇, pričom skupina -SR₅ má odlišný význam od -SNR₇R₁₇ a skupina -SOR₅ má odlišný význam od -SOH,
- R₆ znamená alkyl alebo halogénalkyl vždy s 1 až 4 atómami uhlíka, alkenyl alebo alkynyl vždy s 2 až 4 atómami uhlíka alebo cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka,
- R₇ a R₁₇ nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka alebo tvoria spoločne s atómom dusíka na ktorom sú viazané 5- až 7-členný heterocyklický kruh, prípadne obsahujúci ďalší heteroatóm zo skupiny kyslík, síra alebo NR₂₂,
- R₈ znamená atóm vodíka, heterocyklický zvyšok, alkyl, substituovaný heterocyklickým zvyškom alebo R₁₁,
- R₉ znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, alkenyl alebo alkynyl s 2 až 10 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 7 atómami uhlíka, cykloalkenyl s 5 až 7 atómami uhlíka, aryl, arylalkyl, heteroaryl alebo heteroarylalkyl alebo môžu R₈ a R₉ tvoriť spolu s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, 5- až 7-členný heterocyk-

- lický kruh, prípadne obsahujúci ďalší heteroatóm zo skupiny kyslík, síra alebo NR_{12} .
- R_{10} a R_{20} nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka,
- R_{11} znamená alkyl alebo halogénalkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, alkenyl alebo alkynyl s 2 až 10 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 7 atómami uhlíka, cykloalkenyl s 5 až 7 atómami uhlíka, aryl, arylalkyl, heteroaryl alebo heteroarylalkyl,
- R_{12} znamená atóm vodíka, $-\text{C}(\text{Z})\text{R}_{13}$ alebo prípadne substituovaný alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, prípadne substituovaný aryl alebo prípadne substituovaný arylalkyl s alkylovou časťou s 1 až 4 atómami uhlíka,
- R_{13} znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, cykloalkyl, heterocyklický zvyšok, aryl, arylakyl, heteroaryl alebo heteroarylalkyl,
- R_{14} a R_{24} sa nezávisle volia zo skupiny atóm vodíka, alkyl, nitroskupina alebo kyanoskupina,
- R_{15} znamená atóm vodíka, kyanoskupinu, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 7 atómami uhlíka alebo aryl,
- R_{16} a R_{26} nezávisle znamenajú atóm vodíka, prípadne substituovaný alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, prípadne substituovaný aryl alebo prípadne substituovaný arylalkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo tvoria tieto substituenty s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, heterocyklický kruh s 5 až 7 členmi v kruhu, prípadne obsahujúce ďalší heteroatóm zo skupiny kyslík, síra alebo NR_{12} ,
- R_{18} a R_{19} nezávisle znamenajú atóm vodíka, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, substituovaný alkyl, prípadne substituovaný aryl, prípadne substituovaný arylalkyl alebo tieto substituenty spoločne označujú atóm kyslíka alebo síry,
- R_{21} znamenajú atóm vodíka, farmaceuticky prijateľný kation, alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 7 atómami uhlíka, aryl, arylalkyl s 1 až 4 atómami

uhlíka, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyklický zvyšok, aroylový zvyšok alebo alkanoylový zvyšok s 1 až 10 atómami uhlíka,

R₂₂ znamená R₁₀ alebo C(Z)-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R₂₃ znamená alkyl alebo halogénalkyl vždy s 1 až 4 atómami uhlíka alebo cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka.

R₃₆ znamená atóm vodíka alebo R₂₃,

ako aj soli týchto zlúčenín, prijateľné z farmaceutického hľadiska, s výnimkou 2-(4-chlórfenyl)-4-(4-metoxyfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Vhodnými skupinami vo význame R₁ sú napríklad 4-pyridyl, 4-pyrimidinyl, 4-chinolyl, 6-izochinoliny, 1-imidazolyl a 1-benzimidazolyl, z ktorých výhodné sú najmä 4-pyridyl, 4-pyrimidinyl a 4-chinolyl, zvlášť 4-pyridyl. Výhodným substituentom pre všetky skupiny vo význame R₁ je alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka a zvlášť metyl. Zvlášť výhodným substituentom pre substituovanú skupinu R₁ je 4-pyridylový derivát, substituovaný v polohe 2 alkylovým zvyškom s 1 až 4 atómami uhlíka, zvlášť 2-metyl-4-pyridyl. Výhodný je aj 4-pyrimidinový derivát, substituovaný v polohe 2 alkylovým zvyškom s 1 až 4 atómami uhlíka alebo skupinou NR₁₀R₂₀.

R₂ s výhodou znamená atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka a zvlášť atóm vodíka alebo metyl.

R₃ s výhodou znamená prípadne substituovanú arylovú alebo heteroarylovú skupinu Q, ktorú je možné v prípade substitúcie vyjadriť vzorcom Q-(Y₁)_t. V prípade, že Q znamená aryl, zvlášť fenyl a v prípade, že Q znamená heteroaryl, sú výhodnými skupinami pyrolová, pyridínová alebo pyrimidínová skupina. Výhodným významom pre Q je fenyl. Všetky výhodné skupiny môžu byť nezávisle substituované skupinou (Y₁)_t, v ktorej t je celé číslo 1 až 3, s výhodou 1 alebo 2. V prípade, že R₃ znamená monosubstituovaný fenyl, je substituent s vý-

hodou uložený v polohe 4.

Arylová alebo heteroarylová skupina vo význame Q je teda substituovaná až tromi substituentmi Y_1 , pričom každý z nich sa nezávisle volí zo skupiny alkyl alebo halogénalkyl vždy s 1 až 5 atómami uhlíka, atóm halogénu, $-X_a-P(Z)-(X_bR_{13})_2$ alebo $-(CR_{10}R_{20})_nY_2$, kde Y_2 znamená niektorú zo skupín $-OR_8$, $-NO_2$, $-S(O)_mR_{11}$, $-SR_8$, $-S(O)_mOR_8$, $-S(O)_mNR_8R_9$, $-NR_8R_9$, $-O(CR_{10}R_{20})_nNR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-CO_2R_8$, $-CO_2(CR_{10}R_{20})_nCONR_8R_9$, $-ZC(O)R_8$, $-CN$, $-C(Z)NR_8R_9$, $-NR_{10}C(Z)R_8$, $-C(Z)NR_8OR_9$, $-NR_{10}C(Z)NR_8R_9$, $-NR_{10}S(O)_mR_{11}$, $-N(OR_{21})C(Z)NR_8R_9$, $-N(OR_{21})C(Z)R_8$, $-C(=NOR_{21})R_8$, $-NR_{10}C(=NR_{15})SR_{11}$, $-NR_{10}C(=NR_{15})NR_8R_9$, $-NR_{10}(=CR_{14}R_{24})SR_{11}$, $-NR_{10}C(=CR_{14}R_{24})NR_8R_9$, $-NR_{10}C(O)C(O)NR_8R_9$, $-NR_{10}C(O)C(O)OR_{10}$, $-C(=NR_{13})NR_8R_9$, $-C(=NOR_{13})NR_8R_9$, $-C(=NR_{13})ZR_{11}$, $-OC(Z)NR_8R_9$, $-NR_{10}S(O)_mCF_3$, $-NR_{10}C(Z)OR_{10}$, 5-R-(R_{18})-1,2,4-oxadiazol-3-yl alebo 4-(R_{12})-5-($R_{18}R_{19}$)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl, m' znamená celé číslo 1 alebo 2, R_9 znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, alkenyl alebo alkynyl vždy s 2 až 10 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 7 atómami uhlíka, cykloalkenyl s 5 až 7 atómami uhlíka, aryl, arylalkyl, heteroaryl alebo heteroarylalkyl alebo tvoria R_8 a R_9 spolu s atómom dusíka, na ktorom sú viazané, 5- až 7-členný heterocyklický kruh, prípadne obsahujúci ďalší heteroatóm zo skupiny kyslík, síra alebo NR_{12} , R_{14} a R_{24} sa nezávisle volia zo skupiny atóm vodíka, alkyl, nitroskupina alebo kyanoskupina, R_{15} znamená atóm vodíka, kyanoskupinu, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 7 atómami uhlíka alebo aryl, R_{18} a R_{19} sa nezávisle volia zo skupiny atóm vodíka, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, substituovaný alkyl, prípadne substituovaný aryl, arylalkyl alebo tvoria tieto skupiny spoločne s atómom uhlíka, na ktorý sú viazané kyslík alebo síru s dvojitou väzbou, to znamená skupinu $C=O$ alebo $C=S$ a R_{21} znamená atóm vodíka, farmaceuticky prijateľný kation, alkyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heterocyklický zvyšok, heteroarylalkyl, aroyl alebo alkanoyl.

Výhodnými substituentmi Y_1 pre skupinu R_3 sú atóm halo-
génu, alkyl s 1 až 5 atómami uhlíka a skupina $-(CR_{10}R_{20})_nY_2$,
v ktorej Y_2 znamená niektorú zo skupín $-OR_8$, $-NO_2$,
 $-S(O)_mR_{11}$, $-SR_8$, $-S(O)_mNR_8R_9$, $-NR_8R_9$, $-O(CR_{10}R_{20})_nNR_8R_9$,
 $-C(O)R_8$, $-CO_2R_8$, $-CO_2(CR_{10}R_{20})_nCONR_8R_9$, $-CN$, $-C(Z)NR_8R_9$,
 $-NR_{10}S(O)_mR_{11}$, $-NR_{10}C(Z)R_8$, $-NR_{10}C(Z)NR_8R_9$, $-C(Z)NR_8OR_9$,
 $-N(OR_{21})C(Z)NR_8R_9$, $-NR_{10}C(=NR_{15})NR_8R_9$, $-C(=NOR_{13})NR_8R_9$,
5-(R_{18})-1,2,4-oxadiazol-3-yl a 4-(R_{12})-5-($R_{18}R_{19}$)-4,5-di-
hydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl.

Výhodnými substituentmi Y_1 pre použitie vo význame R_3
v prípade, že arylová alebo heteroarylová skupina Q je mono-
substituovaná, sú skupiny $-(CR_{10}R_{20})_nY_2$, v ktorých n znamená
0,1,2 alebo 3, s výhodou 0 alebo 1 a Y_2 znamená skupinu
 $-OR_8$, výhodné sú také skupiny, v ktorých R_8 znamená atóm vo-
dika alebo alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, $-NO_2$, $-S(O)_mR_{11}$,
zvlášť v prípade, keď R_{11} znamená alkyl s 1 až 10 atómami
uhlíka, ďalej $-SR_8$, zvlášť v prípade, ak R_8 znamená alkyl
s 1 až 10 atómami uhlíka, skupiny $-S(O)_mNR_8R_9$, zvlášť v prí-
pade, ak R_8 a R_9 znamenajú atóm vodíka alebo alkylový zvyšok
s 1 až 10 atómami uhlíka alebo tvoria spolu s atómom dusíka,
na ktorý sú viazané, 5- až 7-členný kruh, obsahujúci prípad-
ne ďalší heteroatóm zo skupiny kyslík, síra alebo NR_{12}
a m znamená 2, n' znamená 1 až 10, ďalej skupiny $-NR_8R_9$,
zvlášť v prípade, ak R_8 a R_9 znamenajú atóm vodíka, metyl
alebo benzyl alebo tvoria spoločne s atómom dusíka, na ktorý
sú viazané, 5- až 7-členný kruh, prípadne obsahujúci ďalší
heteroatóm zo skupiny kyslík, síra alebo NR_{12} , skupiny
 $-O(CR_{10}R_{20})_nNR_8R_9$, zvlášť v prípade, že R_8 a R_9 znamenajú
alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka $-C(O)R_8$, zvlášť v prípade, ak
 R_8 znamená atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka,
 $-CO_2R_8$, zvlášť v prípade, ak R_8 je atóm vodíka alebo alkyl
s 1 až 10 atómami uhlíka, $-CO_2(CR_{10}R_{20})_nCONR_8R_9$, zvlášť
v prípade, ak R_8 a R_9 znamenajú atóm vodíka alebo alkyl
s 1 až 10 atómami uhlíka, $-CN$, $-C(Z)NR_8R_9$, zvlášť v prípade,
ak R_8 a R_9 znamenajú atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 10 ató-
mami uhlíka, $-NR_{10}S(O)_mR_{11}$, zvlášť v prípade, ak R_{10} znamená

atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka a R_{11} znamená alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaný atómami halogénu, $-NR_{10}C(Z)R_8$, zvlášť v prípade, ak R_8 je alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, R_{10} znamená atóm vodíka a Z atóm kyslíka, $-C(Z)NR_8OR_9$, zvlášť v prípade, ak R_8 a R_9 znamenajú atómy vodíka a Z znamená atóm kyslíka, $-NR_{10}C(Z)NR_8R_9$, zvlášť v prípade, ak R_8 a R_9 znamenajú atóm vodíka, $-N(OR_{21})C(Z)NR_8R_9$, zvlášť v prípade, ak R_8 , R_9 a R_{21} znamenajú atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka a Z znamená atóm kyslíka, $-C(=NOR_{13})NR_8R_9$, zvlášť v prípade, ak R_8 , R_9 a R_{13} znamenajú atóm vodíka; $NR_{10}C(=NR_{15})NR_8R_9$, kde R_8 a R_9 znamenajú atóm vodíka a C_{1-10} alkyl alebo arylalkyl a R_{15} je kyanoskupina a; 5-(R_{18})-1,2,4-oxadiazol-3-yl, zvlášť v prípade, že R_{12} znamená atóm vodíka a R_{18} a R_{19} znamenajú atóm vodíka, alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka alebo spoločne tvoria oxoskupinu.

Výhodnými substituentmi na použitie v skupinách R_3 v prípade, že arylová alebo heteroarylová skupina Q je disubstituovaná sú skupiny, ktoré boli vyššie uvedené pre prípad, že Q znamená monosubstituovanú skupinu, okrem toho je možné použiť aj atómy halogénu a alkylové zvyšky s 1 až 10 atómami uhlíka. V prípade, že R_3 znamená fenyl, substituovaný dvoma alebo troma substituentmi, obsahujú alkylové skupiny s výhodou 1 až 3 atómy uhlíka a zvlášť 1 atóm uhlíka. Výhodnými polohami v kruhu pre dva substituenty sú polohy 3 a 4 a pre tri substituenty polohy 3, 4 a 5. Substituentom v polohách 3 a 5 je s výhodou alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka, napríklad metyl alebo atóm halogénu, napríklad brómu, fluóru alebo chlóru, ale substituentom v polohe 4 je s výhodou hydroxylová skupina.

V prípade substituentov pre skupinu R_3 , v ktorých Y_1 znamená skupinu $-(CR_{10}R_{20})_nY_2$ znamená s výhodou symbol n celé číslo 0 alebo 1 a Y_2 znamená $-OH$, $-S(O)_mR_{11}$, zvlášť v prípade, ak R_{11} znamená alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, $-SR_8$, zvlášť v prípade, ak R_8 znamená alkyl s 1 až 10 atóma-

mi uhlíka, $-NR_8R_9$, zvlášť v prípade, ak R_8 a R_9 znamenajú atóm vodíka, alkyl, arylakyl alebo aryl alebo tvoria tieto skupiny spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, pyrrolidinylový, piperidinylový alebo morfolinylový kruh, s výhodou znamenajú v skupine $-NR_8R_9$ symboly R_8 a R_9 atóm vodíka, metyl alebo benzyl, ďalej $-CO_2R_8$, zvlášť v prípade, ak R_8 znamená atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, $-S(O)_mNR_8R_9$, zvlášť v prípade, ak R_8 a R_9 znamenajú atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, $-NR_{10}S(O)_mR_{11}$, zvlášť v prípade, ak R_{10} znamená atóm vodíka a R_{11} alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka alebo je možné použiť 5-(R_{18})-1,2,4-oxadiazol-3-yl a 4-(R_{12})-5-($R_{18}R_{19}$)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl, zvlášť v prípade, ak R_{12} je atóm vodíka a R_{18} a R_{19} sú atómy vodíka alebo alkylové zvyšky s 1 až 10 atómami uhlíka alebo spoločne tvoria oxoskupinu.

Najvýhodnejším významom pre Y_1 je metyltioskupina, etyltioskupina, metylsulfinyl, etylsulfinyl, metylsulfonyl, N,N-dimetylaminometyl, N-benzyl-N-metylaminometyl, N-morfolínmetyl, metánsulfónamidoskupina, sulfónamidometyl, 5-metyl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl alebo 5,5-dimetyl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl.

Vo všetkých prípadoch, kedy je substituentom alkenylová alebo alkinylová skupina, napríklad vo význame R_5 , R_8 , R_9 alebo R_{11} , nie je nenasýtená väzba, to znamená vinylénová alebo acetylénová väzba s výhodou priamo viazaná na atóm dusíka, kyslíka alebo síry, napríklad vo význame Y_2 v skupinách $-C(Z)NR_8OR_9$, $-NR_{10}C(Z)NR_8R_9$ alebo OR_8 . Pod pojmom "prípadne substituovaný" sa rozumie, pokiaľ nie je výslovne uvedené inak, substitúcia atómom halogénu, hydroxylovou skupinou, alkoxykupinou, $S(O)_m$ -alkylovou skupinou, aminoskupinou, mono- alebo disubstituovanou aminoskupinou, napríklad skupinou NR_7R_{17} , alkylovou skupinou alebo cykloalkylovou skupinou, najmä v prípade, ak sa jedná o prípadne substituovaný aryl alebo arylakyl.

V prípade, že skupina R_3 zahrňuje skupinu $X_a-P(Z)(X_bR_{13})_2$, viazanú buď priamo na imidazolový kruh alebo nepriamo cez arylovú alebo heteroarylovú skupinu, je vhodným významom pre X_a atóm kyslíka alebo alkylénová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, prípadne prerušená atómom kyslíka, napríklad skupina $-CH_2OCH_2-$ a Z a X_b znamenajú atómy kyslíka, takže výhodné skupiny zahrňujú skupinu $-OP(O)(OR_{13})_2$ a $-CH_2OCH_2-P(O)(OR_{13})_2$.

Výhodnými substituentmi pre R_4 v prípade, že ide o 4-fenyl, 4-naft-1-yl alebo 5-naft-2-yl sú jeden alebo dva substituenty, ktoré sa nezávisle volia zo skupiny atóm halogénu, $-SR_5$, $-SOR_5$, $-OR_{36}$ alebo $-(CR_{10}R_{20})_mNR_{10}R_{20}$ a pre ostatné polohy substitúcie na týchto kruhoch sú východiskovými substituentmi atóm halogénu alebo niektorá zo skupín $-S(O)_mR_8$, $-OR_8$, $-(CR_{10}R_{20})_mNR_{16}R_{26}$, $-NR_{10}C(Z)R_8$ a $-NR_{10}S(O)_mR_{11}$. Výhodnejšími substituentmi v polohe 4 sú fenylové a naft-1-ylové skupiny a tiež v polohe 5 naft-2-ylové skupiny sú atóm halogénu, zvlášť atóm fluóru alebo chlóru a skupiny $-SR_5$ a $-SOR_5$, v ktorých R_5 s výhodou znamená alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka, zvlášť metyl, z uvedených substituentov je zvlášť výhodný atóm fluóru. Výhodnými substituentmi pre polohu 3 vo fenylovej a naft-1-ylovej skupine sú atóm halogénu, zvlášť atóm chlóru, skupina $-OR_8$, zvlášť alkokyskupina s 1 až 4 atómami uhlíka, aminoskupina, skupina vzorca $-NR_{10}C(Z)R_8$, zvlášť $-NHCO$ -alkyl s alkylovou časťou s 1 až 10 atómami uhlíka a skupina $-NR_{10}S(O)_mR_{11}$, zvlášť skupina $-NHSO_2$ -alkyl s alkylovou časťou s 1 až 10 atómami uhlíka. S výhodou je skupina R_4 nesubstituovaná alebo je substituovaná fenylovou skupinou. Zvlášť výhodným významom pre skupinu R_4 je fenyl, prípadne substituovaný v polohe 4 atómom fluóru a/alebo substituovaný v polohe 3 atómom fluóru alebo chlóru, alkokyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, metánsulfónamidorskupinou alebo acetamidorskupinou.

Vo výhodnej podskupine zlúčenín všeobecného vzorca I znamená R_1 4-pyridyl, 2-alkyl-4-pyridyl alebo 4-chinolyl,

R_2 znamená atóm vodíka alebo metyl, R_3 znamená fenyl, prípadne substituovaný v polohe 4 substituentom, ktorý sa volí zo skupín $-(CR_{10}R_{20})_nY_2$, kde n znamená celé číslo 0, 1, 2 alebo 3 a Y_2 znamená niektorú zo skupín $-OR_8$, $-NO_2$, $-S(O)_mR_{11}$, $-SR_8$, $-S(O)_mNR_8R_9$, $-NR_8R_9$, $-O(CR_{10}R_{20})_nNR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-CO_2R_8$, $-CO_2(CR_{10}R_{20})_nCONR_8R_9$, $-CN$, $-C(Z)NR_8R_9$, $-C(Z)NR_8OR_9$, $-NR_{10}S(O)_mR_{11}$, $-NR_{10}C(Z)R_8$, $-NR_{10}C(Z)NR_8R_9$, $-C(=NOR_{13})NR_8R_9$, $-NR_{10}C(=CR_{14}R_{24})NR_8R_9$, 5-(R_{18})-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 4-(R_{12})-5-($R_{18}R_{19}$)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 3,5-dimetyl alebo dibrom-4-hydroxylová skupina a R_4 znamená fenyl, prípadne substituovaný v polohe 4 atómom fluóru a/alebo substituovaný v polohe 3 atómom fluóru alebo chlóru, alkoxykupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, metánsulfónamidokupinou alebo acetamidokupinou.

V ešte výhodnejšej podskupine zlúčenín všeobecného vzorca I R_1 znamená 4-pyridyl, 2-metyl-4-pyridyl alebo 4-chinolyl, R_2 znamená atóm vodíka alebo metyl, R_3 znamená fenyl, substituovaný v polohe 4 alkyltioskupinou, alkylsulfinylovou alebo alkylsulfonylovou skupinou vždy s 1 až 10 atómami uhlíka, N,N-di(alkyl)aminoalkylovou skupinou s 1 až 10 atómami uhlíka v každej alkylovej časti dialkylaminoskupiny a s 1 až 2 atómami uhlíka v alkylovej časti, N-aralkyl-N- C_{1-10} alkylaminoalkyl C_{1-2} alkyl, N-morfolínalkyl s 1 až 2 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkylsulfonylamidokupina s 1 až 10 atómami uhlíka, sulfónamidoalkyl s 1 až 2 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkylsulfónamidokupina, alkylsulfónamidoalkyl s 1 až 2 atómami uhlíka v alkylovej časti, 5-alkyl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo 5,5-dialkyl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovej časti a R_4 znamená fenyl, prípadne substituovaný v polohe 4 atómom fluóru a/alebo substituovaný v polohe 3 atómom fluóru alebo chlóru, alkoxykupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, metánsulfónamidokupinou alebo acetamidokupinou.

Soli, prijaté z farmaceutického hľadiska sú v danej oblasti techniky dobre známe a zahrňujú soli s anorganickými aj organickými kyselinami, napríklad soli s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, fosforečnou, metánsulfónovou, etánsulfónovou, octovou, jablčnou, vinnou, citrónovou, mliečnou, šťavelovou, jantárovou, fumarovou, maleínovou, benzoovou, salicylovou, fenylactovou a mandľovou. Okrem toho môžu zlúčeniny všeobecného vzorca I vytvárať farmaceuticky prijateľné soli aj s farmaceuticky prijateľným katiónom, napríklad v prípade, že substituent Y_1 v skupine R_3 obsahuje karboxylovú skupinu. Katióny, prijateľné z farmaceutického hľadiska sú taktiež v danej oblasti techniky dobre známe a zahrňujú: Katióny alkalických kovov, kovov alkalických zemín, amónny katión a kvartérne amóniové katióny.

Ďalej budú vysvetlené niektoré termíny, ktoré sú v priebehu prihlášky používané:

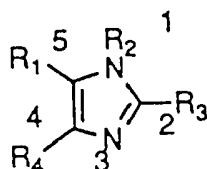
- halogén znamená všetky halogény, to znamená atómy chlóru, fluóru a jódu,
- alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka alebo alkyl znamená zvyšky s priamym alebo rozvetveným reťazcom, obsahujúce 1 až 10 atómov uhlíka, nie je dĺžka reťazca výslovne obmedzená, môže teda ísť o metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, sek.butyl, izobutyl, terc.butyl a podobne.
- aryl znamená fenyl alebo naftyl,
- heteroaryl ako taký alebo v akejkoľvek kombinácii, napríklad ako heteroarylskupina znamená 5- až 10-členný aromatický kruhový systém, v ktorom jeden alebo väčší počet kruhov obsahujú jeden alebo väčší počet heteroatómov zo skupiny dusík, kyslík alebo síra, môže teda ísť napríklad o pyrol, chinolín, izochinolín, pyridín, pyrimidín, oxazol, tiazol, tiazol, triazol, imidazol alebo benzimidazol,
- heterocyklický zvyšok ako taký alebo v akejkoľvek kombinácii, napríklad ako alkyl, substituovaný heterocyk-

lickým zvyškom znamená nasýtený alebo úplne alebo z časti nenasýtený 4- až 10-členný kruhový systém, v ktorom jeden alebo väčší počet kruhov obsahuje jeden alebo väčší počet heteroatómov zo skupiny dusík, kyslík alebo síra, ide teda napríklad o pyrrolidín, piperidín, piperazín, morfolín, imidazolidín alebo pyrazolidín,

- aroyl znamená skupinu $C(O)Ar$, kde Ar znamená fenyl, naftyl alebo arylalkyl, napríklad benzyl a podobne,
- alkanoyl znamená $C(O)$ -alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovej časti,
- sulfinyl znamená oxid (SO) zodpovedajúceho sulfidu, kým pojem "tio" sa týka sulfidu.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu obsahovať jeden alebo väčší počet asymetrických atómov uhlíka a môžu existovať v racemickej alebo opticky aktívnej forme. Všetky uvedené zlúčeniny patria do rozsahu vynálezu.

Pre názvoslovné účely je možné v zlúčeninách všeobecného vzorca I označiť nasledujúce polohy



(I)

Ako zvlášť výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné uviesť nasledujúce látky:

4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol,

4-(4-fluórfenyl)-2-(4-etyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol,

4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metylsulfonylfenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol,

4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metylsulfinylfenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol,

4-(4-fluórfenyl)-2-(4-etylsulfinylfenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol,

4-(3-chlórfenyl)-2-(4-metylsulfinylfenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol,

• 2-[4-(N-metyl-N-benzyl)aminometylfenyl]-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol,

• 4-(4-fluórfenyl)-5-[4-(2-metylpyridyl)]-2-(4-metyltiofenyl)-imidazol,

4-(4-fluórfenyl)-5-[4-(2-metylpyridyl)]-2-(4-metylsulfinylfenyl)imidazol,

4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metylsulfinylfenyl)-5-(4-chinolyl)-imidazol,

2-[4-(N-morfolín)metylfenyl]-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol,

• ako aj farmaceuticky prijateľné soli týchto zlúčenín.

• Ďalšie výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I zahrňujú nasledujúce látky:

2-[(4-N,N-dimetyl)aminometylfenyl]-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol,

2-(4-metánsulfónamidofenyl)-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol,

4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-chinolyl)-imidazol,

4-(3-chlórfenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol,

4-(3-metoxyfenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol,

4-(3-metoxyfenyl)-2-(4-metylsulfinylfenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol,

4-(3-metánsulfónamidofenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol,

4-(3-metánsulfónamidofenyl)-2-(4-metylsulfinylfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol,

3-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol-2-yl]fenyl-5,5-dimetyl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol alebo

3-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol-2-yl]fenyl-5-metyl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol,

ako aj farmaceuticky prijateľné soli týchto zlúčenín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sú imidazolové deriváty, ktoré je možné ľahko pripraviť známymi postupmi, tak ako boli opísané napríklad v publikácii *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, ed Katritzky a Rees, Pergamon Press, 1984, 5, 457 až 497. Používajú sa východiskové látky, ktoré sa bežne dajú dostať alebo je možné ich pripraviť postupmi, ktoré sú analogické známym postupom. Kľúčovým stupňom pri väčšine týchto postupov je tvorba centrálného imidazolového jadra zlúčenín všeobecného vzorca I. Vhodné postupy boli opísané napríklad v US patentových spisoch č. 3 707 475 a 3 940 486, na ktoré možno odkázať. V týchto patentových spisoch sa opisuje spôsob výroby alfa-diketónov a alfa-hydroxyketónov (benzoínu) a ich použitie pri výrobe imidazolov a N-hydroxyimidazolov. Zo získaných látok je potom možné

získať aj zlúčeniny všeobecného vzorca I zámenou substituentov v ktorejkoľvek zo skupín R_1 , R_2 , R_3 a R_4 pri použití bežných postupov, ktorými je možné jednotlivé skupiny zameniť.

Podľa prvého postupu je možné pripraviť zlúčeninu všeobecného vzorca I kondenzáciou alfa-diketónu všeobecného vzorca II



kde R_1 a R_4 majú vyššie uvedený význam

alebo kondenzáciou ekvivalentov tejto zlúčeniny s aldehydom všeobecného vzorca III



kde R_3 má vyššie uvedený význam,

alebo s ekvivalentom tejto zlúčeniny a v prípade potreby ešte s amoniakom alebo so zdrojom tejto látky za podmienok, vhodných pre vznik imidazolového kruhu.

Vhodné ekvivalenty alfa-diketónu sú v danej oblasti techniky dobre známe a zahrňujú zodpovedajúce alfa-ketoxímy a alfa-dioxímy. Vhodné ekvivalenty aldehydu všeobecného vzorca II sú taktiež známe a zahrňujú zodpovedajúci oxím a acetal.

Amoniak alebo zdroj amoniaku sa s výhodou použije v prebytku, použije sa aspoň dvojnásobné molárne množstvo v prípade alfa-diketónu a aspoň ekvimolárne množstvo v prípade alfa-ketoxímu.

Vhodné zdroje amoniaku zahrňujú amónne soli organických karboxylových kyselín, napríklad alkanoáty s 1 až 6 atómami

uhlíka, ako sú octan amónny a mravčan amónny, výhodný je octan amónny, použiť je možné aj amidy karboxylových kyselín, zvlášť kyseliny mravčej, ako formamid. Amónna soľ sa zvyčajne použije vo veľkom prebytku a v prítomnosti kyseliny, napríklad karboxylovej kyseliny s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorú je možné použiť aj ako reakčné rozpúšťadlo. V prípade, že sa použije formamid, je možné túto látku taktiež použiť v prebytku ako reakčné rozpúšťadlo. Ďalším použiteľným rozpúšťadlom je napríklad etanol alebo dimetylsulfoxid, ktorého použitie pre tento typ reakcie bolo opísané v publikácii Lantos a ďalší, J. Het. Chem., 19, 1375, 1982. Je možné použiť ešte prídavné rozpúšťadlo, napríklad spolu s formamidom je možné použiť ešte dimetylformamid. Reakcia sa zvyčajne vykonáva pri vyššej teplote, napríklad pri teplote varu pod spätným chladičom a v prípade potreby v uzavretej nádobe, prípadne za zvýšeného tlaku a/alebo v atmosfére inertného plynu, napríklad dusíka.

Ďalším vhodným zdrojom amoniaku môže byť hydroxylamín, v tomto prípade je počiatočne vytvoreným imidazolom N-hydroxy-N-oxidimidazol. Túto látku je potom možné redukovať na zodpovedajúci N-hydroxyimidazol pôsobením vhodného redukčného činidla, napríklad hydroborátu sodného vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad metanolu spôsobom podľa publikácie Akange a Allan, Chem. and Ind., 5. januára 1975, 38. N-hydroxyimidazol je potom možné previesť na imidazol všeobecného vzorca I, v ktorom R_2 znamená atóm vodíka pôsobením bežného deoxygenačného činidla, napríklad chloridu fosforitého alebo trialkylfosfitu, ako trimetylfosfitu alebo trietylfosfitu. N-hydroxy-N-oxidimidazolové deriváty je možné ľahko získať tak, že sa alfa-diketón všeobecného vzorca II spracováva pôsobením aldehydu všeobecného III a približne dvoma ekvivalentmi hydroxylamínu alebo zodpovedajúceho aldoxímu a jedným ekvivalentom hydroxylamínu, reakcia je katalyzovaná protónmi. N-oxid je možné získať aj kondenzáciou zodpovedajúceho alfa-dioxímu alebo alfa-ketoxímu pôsobením aldoxímu aldehydu všeobecného vzorca III, táto reakcia je

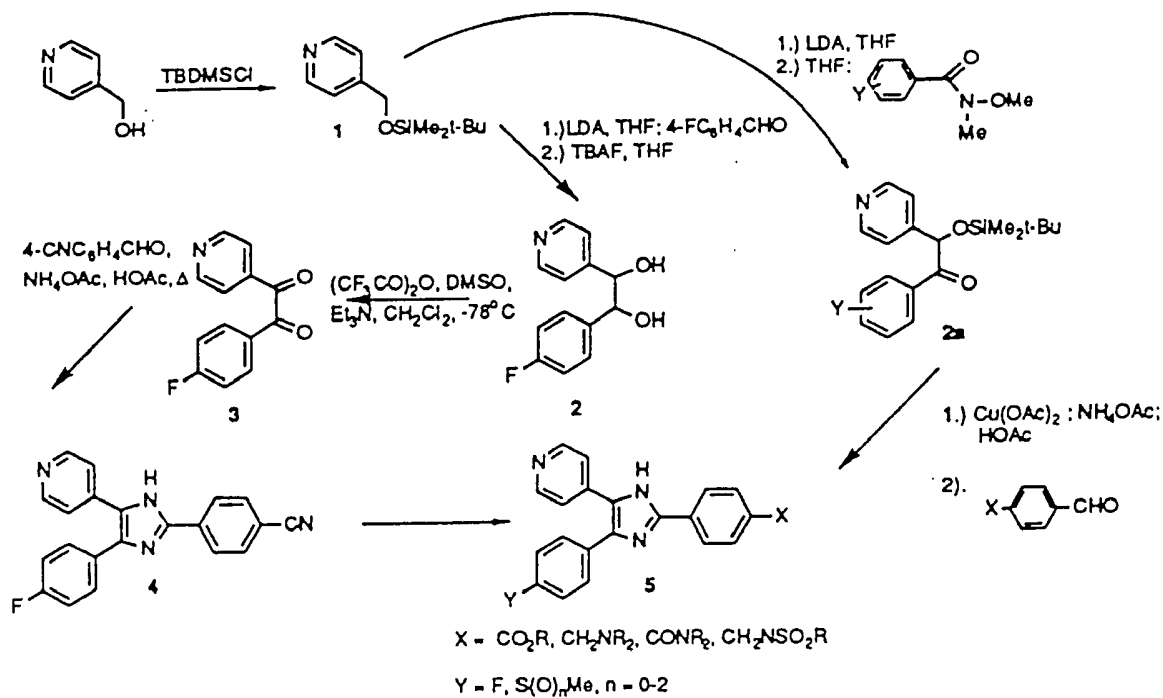
katalyzovaná pôsobením kyselín.

V prípade, že zlúčenina všeobecného vzorca II je alfa-ketooxímový derivát, je zrejme, že počiatočne získaným produktom je zlúčenina všeobecného vzorca I, v ktorom R_2 znamená hydroxylovú skupinu, túto látku je potom možné previesť na zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorom R_2 je atóm vodíka.

Je zrejme, že v niektorých prípadoch nebude potrebné použiť oddelený zdroj amoniaku vzhľadom na to, že alfa-diketón alebo ekvivalent aldehydu už môžu takýto zdroj obsahovať. Príkladom týchto látok môžu byť alfa-dioxím alebo alfa-ketooxím a aldoxím.

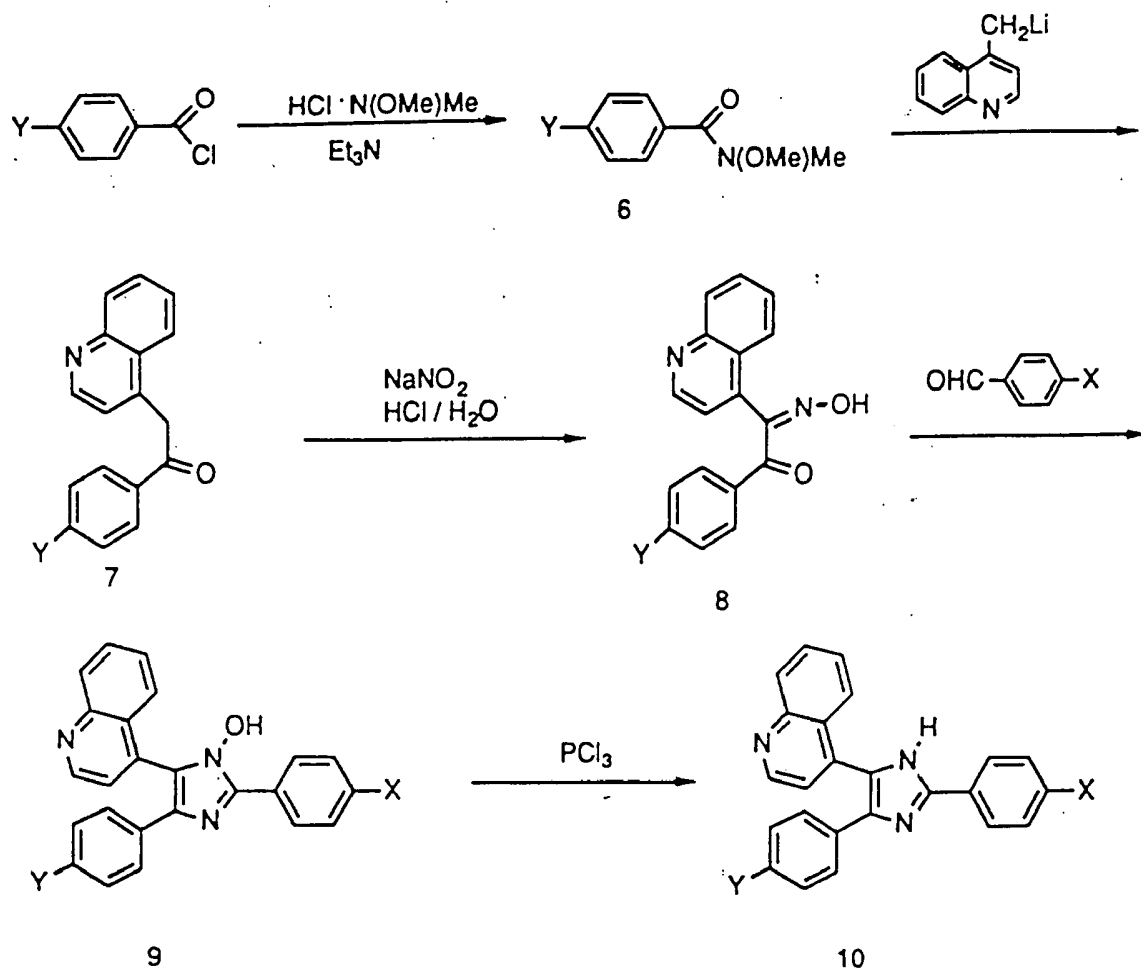
Zlúčeniny všeobecného vzorca II je možné získať dobre známymi postupmi, z ktorých niektoré budú uvedené v reakčných schémach I a II. Hoci v týchto schémach je vysvetlený postup, pri ktorom R_4 znamená 4-pyridyl alebo 4-chinolyl, je možné tieto postupy aplikovať na akékoľvek inej heteroarylové kruhy vo význame R_4 pri vhodnej voľbe východiskových látok.

V reakčnej schéme I sa postupuje tak, že sa anión, pripravený zo zlúčeniny vzorca I pôsobením silnej bázy, napríklad lítiumdiizopropylamidu kondenzuje so substituovaným benzaldehydom, čím po odstránení ochrannej skupiny vzniká diol vzorca 2. Túto látku je potom možné previesť na alfa-diketón vzorca 3 Swernovou oxidáciou, pre ktorú je známy celý rad použiteľných variácií. Alfa-diketón vzorca 3 sa potom cyklizuje na zlúčeninu vzorca I, imidazol vzorca 4 zahrievaním zlúčeniny vzorca 3 so substituovaným benzaldehydom v zmesi octanu amónneho ako zdroja amoniaku a príslušného rozpúšťadla, napríklad kyseliny octovej alebo DMSO. Imidazol vzorca 4 je potom možné previesť na ďalšie imidazoly vzorca 5 premenou funkčných skupín. Schéma I ilustruje aj prípravu chráneného alfa-hydroxyketónu 2a kondenzáciou anió-



V schéme II je znázornené použitie alfa-ketooxímu na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I. Heterocyklický ketón všeobecného vzorca 7 sa pripraví adíciou aniónu 4-metylchinolínu, (pripraveného pôsobením alkyllítia, napríklad n-butyllítia) na N-alkyl-O-alkoxybenzamid. Je tiež možné postupovať tak, že sa anión kondenzuje s benzaldehydom za vzniku alkoholu, ktorý sa potom oxiduje na ketón všeobecného vzorca 7. Alfa-ketooxím všeobecného vzorca 8 sa potom pripraví zo zlúčeniny vzorca 7 použitím štandardných podmienok, napríklad reakciou s dusitanom sodným a túto látku je potom možné uviesť do reakcie s benzaldehydom, čím sa získa N-hydroxyimidazol všeobecného vzorca 9, čo je zlúčenina všeobecného vzorca I, v ktorom R_2 znamená hydroxyskupinu. Túto látku je potom možné previesť na zlúčeninu všeobecného vzorca 10, ďalšiu zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorom R_2 znamená atóm vodíka, pôsobením deoxygenačného činidla, napríklad chloridu fosforitého alebo trialkylfosfitu, napríklad trimetylfosfitu alebo trietylfosfitu. Pre zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R_3 znamená skupinu $-(CR_{10}R_{20})_n-P(Z)-(X_bR_{13})_2$, je možné použiť reakčné činidlo všeobecného vzorca $OHC-(CR_{10}R_{20})_n-P(Z)-(X_bR_{13})_2$ namiesto činidla $OHC-C_6H_4-X$ tak, aby mohla vzniknúť príslušne substituovaná zlúčenina vzorca 9.

Schéma II



Podľa ďalšieho postupu je možné zlúčeninu všeobecného vzorca I získať tak, že sa na alfa-hydroxyketón všeobecného vzorca IIA



(IIA)

kde jeden zo symbolov R' a R'' znamená R₁ a druhý R₄,

na vhodne chránený derivát tejto látky alebo na jej alfa-hydroxyoxím alebo alfa-halogénketón pôsobí oxidačným činidlom, schopným previesť túto zlúčeninu na zodpovedajúci alfa-diketón, reakcia sa vykonáva v prítomnosti aldehydu všeobecného vzorca III alebo jeho ekvivalentu a zdroja amoniaku.

Vhodným oxidačným činidlom je napríklad oxidačná soľ toho istého kovu, s výhodou organická meďnatá soľ, ako octan meďnatý alebo citrát meďnatý. Reakciu je možné uskutočniť v rozpúšťadle, napríklad v kyseline octovej pri teplote varu pod spätným chladičom. Ako rozpúšťadlo je možné použiť aj nižší alkanol, napríklad metanol alebo etanol, reakcia sa s výhodou vykonáva pri teplote 30 až 100 °C, napríklad tak, ako bolo opísané v publikácii *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Imidazole and its derivatives*, časť I, ed. Weissberger, Interscience Publishers, Inc., New York, 1953, 38. Tento postup je tiež znázornený v schéme I.

Pri vykonávaní ďalšieho možného postupu je možné získať zlúčeninu všeobecného vzorca I tak, že sa na amidín všeobecného vzorca IV



kde R_2 a R_3 majú vyššie uvedený význam,

alebo na soľ tejto zlúčeniny pôsobí reaktívnym esterom alfa-hydroxyketónu všeobecného vzorca IIA alebo zodpovedajúcim alfa-halogénketónom v inertnom rozpúšťadle, napríklad halogenovanom uhľovodíku, ako chloroforme, pri mierne zvýšenej teplote a v prípade potreby v prítomnosti vhodného kondenzačného činidla, napríklad bázy. Vhodné reaktívne estery zahŕňujú estery silných organických kyselín, napríklad nižšej kyseliny alkánsulfónovej alebo kyseliny arylsulfónovej, ako sú kyseliny metánsulfónová alebo p-toluénsulfónová. Amidín všeobecného vzorca IV sa s výhodou použije vo forme svojej soli, napríklad hydrochloridu, túto soľ je potom možné in situ previesť na voľný amidín pri použití dvojfázového systému, v ktorom reaktívny ester sa nachádza v inertnom organickom rozpúšťadle, napríklad chloroforme a soľ sa nachádza vo vodnej fáze, ku ktorej sa pomaly pridáva vodný roztok bázy v dvojnásobnom molárnom množstve za energického miešania. Vhodné amidíny všeobecného vzorca IV je možné

pripraviť štandardnými postupmi, napríklad podľa publikácie Garigipati R., Tetrahedron Letters, 190, 31, 1989.

Pri vykonávaní ďalšieho postupu je možné pripraviť zlúčeniny všeobecného vzorca I tak, že sa na iminoéter všeobecného vzorca V



kde

R_3 má vyššie uvedený význam a

R znamená alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, aryl alebo arylalkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti,

pôsobí alfa-aminoketónom všeobecného vzorca VI



v ktorom jeden zo symbolov R' a R'' má význam R_1 a druhý význam R_4 , vo vhodnom rozpúšťadle.

Pri vykonávaní ďalšieho možného postupu je možné pripraviť N-substituované zlúčeniny všeobecného vzorca I tak, že sa anión amidu všeobecného vzorca VII



kde

R_1 a R_3 majú vyššie uvedený význam a

R_2 má vyššie uvedený význam s výnimkou atómu vodíka,

pôsobí

a) nitrilom všeobecného vzorca VIII



v ktorom R_4 má vyššie uvedený význam alebo

b) prebytkom acylhalogenidu, napríklad acylchloridu všeobecného vzorca IX



kde

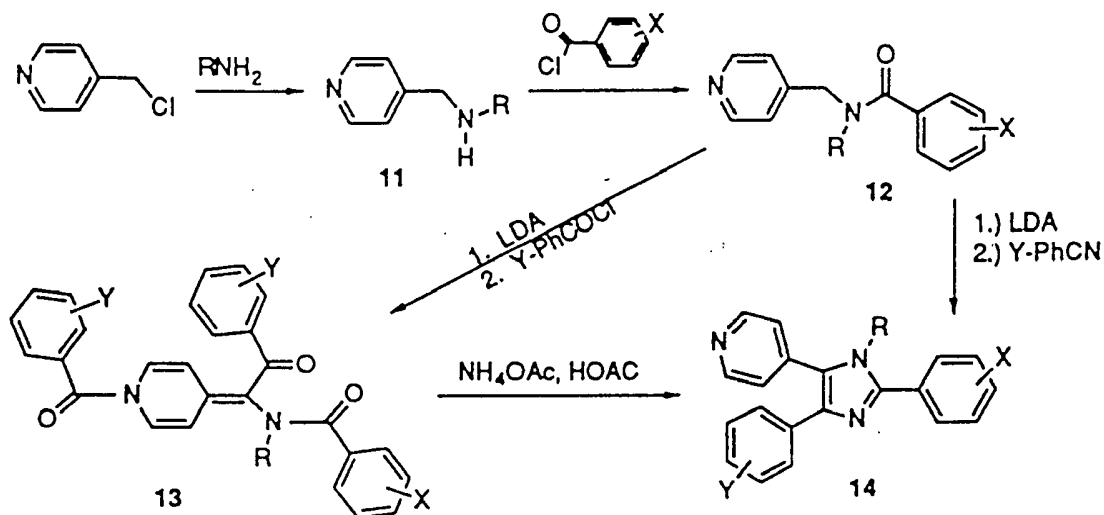
R_4 má vyššie uvedený význam a

Hal znamená atóm halogénu,

alebo zodpovedajúcim anhydridom za vzniku bis-acylovaného medziproduktu, ktorý sa potom spracováva zdrojom amoniaku, napríklad octanom amónnym.

Tento postup dovoľuje prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I, substituovaných v polohe 1, ako je zrejmé z nasledujúcej schémy III.

Schéma III



Primárny amín RNH_2 sa spracováva 4-chlórmetylpyridínom za vzniku zlúčeniny 11, ktorá sa potom prevedie bežným spôsobom na amid vzorca XII. Tento amid sa potom podrobí deprotonácii napríklad pôsobením diizopropylamidu lítneho

alebo bis-(trimetylsilyl)amidu sodného a potom sa pridá prebytok aroylchloridu za vzniku bis-acylovanej zlúčeniny 13, v ktorej sa potom uzavrie kruh za vzniku imidazolového derivátu 14, ide o zlúčeninu vzorca I, postup sa vykonáva zohriatím v kyseline octovej s obsahom octanu amónneho. Anión 12 je tiež možné nechať priamo reagovať so substituovaným arylnitrilom, získa sa priamo imidazol vzorca 14.

Pri ďalšom možnom postupe sa zlúčeniny všeobecného vzorca I pripravujú tak, že sa na zlúčeniny všeobecného vzorca X

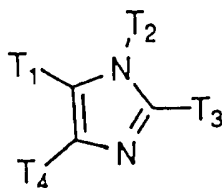


kde

R' , R'' a R_3 majú vyššie uvedený význam a X_C znamená O alebo NH,

pôsobí zdrojom amoniaku tak, ako bolo vyššie opísané, za podmienok, pri ktorých vzniká imidazolový kruh alebo sa cyklizuje zodpovedajúca Schiffova báza, vytvorená spracovaním zlúčenín vzorca X, v ktorých X_C znamená skupinu NH, pôsobením amínu R_2NH_2 , napríklad pri vyššej teplote alebo v prítomnosti cyklizačného činidla, ako oxychloridu fosforečného alebo chloridu fosforečného podľa publikácie Engel a Steglich, Liebigs Ann. Chem., 1978, 1916 a Strzybny a ďalší, J. Org. Chem., 1963, 28, 3381. Zlúčeniny vzorca X je možné získať napríklad acyláciou zodpovedajúceho alfa-ketooxímu, v ktorom X_C znamená NH alebo acyláciou alfa-hydroxyketónu, v ktorom X_C je atóm kyslíka, pôsobením acylhalogenidu vzorca R_3COHal , v ktorom R_3 má vyššie uvedený význam alebo pôsobením zodpovedajúceho anhydridu za bežných podmienok pre acyláciu.

Pri vykonávaní ďalšieho postupu je možné získať zlúčeniny vzorca I tak, že sa uvedie do reakcie vhodný derivát zlúčeniny všeobecného vzorca XI



(XI)

kde

T_2 znamená ochrannú skupinu na atóme dusíka alebo skupinu R_2 s výnimkou atómu vodíka,

T_1 znamená atóm vodíka,

T_3 znamená Q a

T_4 znamená R_4 alebo

T_1 znamená R_1 ,

T_3 je atóm vodíka a

T_4 má význam R_4 alebo

T_1 znamená R_1 ,

T_4 znamená atóm vodíka,

pričom R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a Q majú vyššie uvedený význam,

i) v prípade, že T_1 znamená atóm vodíka, s vhodným derivátom heteroarylového kruhu R_1H za podmienok väzby kruhu, takže dôjde k väzbe heteroarylového kruhu R_1 na imidazolový kruh v polohe 5,

ii) v prípade, že T_3 znamená atóm vodíka, s vhodným derivátom arylového alebo heteroarylového kruhu QH za podmienok väzby kruhu, takže dôjde k väzbe kruhu Q na imidazolový kruh v polohe 2 alebo

iii) v prípade, že T_4 znamená atóm vodíka, s vhodným derivátom arylového kruhu R_4H za podmienok väzby kruhu, takže dôjde k väzbe arylového kruhu R_4 na imidazolový kruh v polohe 4.

Reakcie, pri ktorých dochádza k väzbe arylového a heteroarylového kruhu, sú dobre známe. Všeobecne v prípade, že sa organokovový syntetický ekvivalent aniónu jednej zo zlo-

žiek viaže na druhú zložku vo forme reaktívneho derivátu, vykonáva sa reakcia v prítomnosti vhodného katalyzátora. Ekvivalent aniónu je možné vytvoriť z imidazolu vzorca XI, v tomto prípade sa vytvorí reaktívny derivát z arylovej a heteroarylovej zlúčeniny alebo sa z tejto látky vytvorí ekvivalent aniónu a reaktívny derivát sa vytvorí z imidazolu. Vhodnými derivátmi zlúčeniny všeobecného vzorca XI a arylovým alebo heteroarylovým kruhom sú teda organokovové deriváty, napríklad organické deriváty horčíka, zinku, cínu a kyseliny boritej, vhodnými reaktívnymi derivátmi sú bromované alebo jodované deriváty, fluórsulfonáty a trifluórsulfonáty. Príslušné postupy boli opísané vo zverejnenej medzinárodnej patentovej prihláške č. WO 91/19497.

Vhodné organické deriváty horčíka alebo zinku so zlúčeninou všeobecného vzorca XI je možné uviesť do reakcie s halogenidom, fluórsulfonátom alebo trifluóracetátom heteroarylového alebo arylového kruhu v prítomnosti katalyzátora pre väzbu kruhu, ako je katalyzátor na báze paládia (O) alebo paládia (II), potom sa vykonáva postup podľa publikácie Kumada a ďalší, Tetrahedron Letters, 22, 5319, 1981. Vhodným katalyzátorom je napríklad tetrakis-(trifenylfosfín)paládium a PdCl_2 -[1,4-bis-(difenylfosfín)bután], prípadne v prítomnosti chloridu lítneho a bázy, napríklad trietylamínu. Okrem toho je možné použiť katalyzátor na báze dvojmocného niklu, napríklad Ni(II)Cl_2 -(1,2-difenyl-fosfín)etán, pre väzbu arylového kruhu podľa publikácie Pridgen, J. Org. Chem., 1982, 47, 4319. Vhodným rozpúšťadlom na vykonávanie tejto reakcie je amid kyseliny hexametylfosforečnej. V prípade, že heteroarylovým kruhom je 4-pyridyl, sú vhodnými derivátmi 4-bróm- a 4-jódpyridín a tiež fluórsulfonát a trifluóracetát 4-hydroxypyridínu. V prípade, že arylovým kruhom je fenyl, sú vhodnými derivátmi bromovaný derivát, fluórsulfonát, trifluóracetát a s výhodou jodovaný derivát. Vhodné deriváty organicky viazaného horčíka a zinku je možné pripraviť tak, že sa na zlúčeninu všeobecného vzorca XI alebo na jej bromovaný derivát pôsobí alkyllítom za vzniku zodpovedajúceho

lítneho reakčného činidla za súčasnej deprotonácie alebo prenosu kovu. Tento medziprodukt, obsahujúci lítium je potom možné spracovať prebytkom halogenidu horečnatého alebo zinočnatého za vzniku zodpovedajúceho organokovového derivátu.

Deriváty trialkylcínu a zlúčeniny všeobecného vzorca XI je možné spracovať pôsobením bromidu, fluórsulfonátu, trifluóracetátu alebo s výhodou derivátu jodidu arylového alebo heteroarylového kruhu v inertnom rozpúšťadle, napríklad tetrahydrofuráne, s výhodou obsahujúcim 10 % amidu kyseliny hexametylfosforečnej, v prítomnosti vhodného katalyzátora pre väzbu, napríklad paládia (0), použiť možno napríklad tetrakis-(trifenylfosfín)paládium spôsobom podľa publikácie Stille, J. Amer. Chem. Soc., 1987, 109, 5478 a podľa US patentových spisov číslo 4 719 218 a 5 002 942 alebo je možné použiť katalyzátor na báze paládia (II) v prítomnosti chloridu lítneho a prípadne ešte bázy, napríklad trietylamínu v inertnom rozpúšťadle, napríklad dimetylformamide. Trialkylcínové deriváty je možné ľahko získať spracovaním zodpovedajúcich zlúčenín vzorca XI lítiačným činidlom, napríklad sek.butyllítom alebo n-butyllítom v éteri, napríklad tetrahydrofuránu ako rozpúšťadla alebo sa postupuje tak, že sa bromovaný derivát zodpovedajúcej zlúčeniny XI spracováva pôsobením alkyllítia a potom pôsobením halogenidu trialkylcínu. Je tiež možné spracovávať bromovaný derivát zlúčeniny vzorca XI príslušným derivátom heteroaryl- alebo aryltrialkylcínu v prítomnosti katalyzátora, ako tetrakis-(trifenylfosfín)paládia za podmienok, obdobných vyššie uvedeným podmienkam.

Použiť možno aj deriváty kyseliny boritej. Je možné postupovať tak, že sa uvedie do reakcie príslušný derivát zlúčeniny vzorca XI, ako bromid, jodid, trifluóracetát alebo fluórsulfonát s kyselinou heteroaryl- alebo arylboritou v prítomnosti katalyzátora na báze paládia, ako je tetrakis-(trifenylfosfín)paládium alebo PdCl_2 -(1,4-bis-(difenylfosfín)bután) v prítomnosti bázy, napríklad hydrouhličitanu

sodného pri teplote varu pod spätným chladičom v rozpúšťadle, napríklad dimetoxyetáne, ako bolo opísané vo 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. Je možné použiť aj podmienky bez použitia vody, potom sa reakcia vykonáva v rozpúšťadle, ako DMF pri teplote približne 100 °C za prítomnosti katalyzátora na báze paládia (II), ako bolo opísané v Thompson W. J. a ďalší, J. Org. Chem., 49, 5237, 1984. Vhodné deriváty kyseliny boritej je možné pripraviť spracovaním horečnatého derivátu alebo lítneho derivátu s esterom trialkylboritanu, ako trietyl-, triizopropyl- alebo tributylboritanu bežným spôsobom.

Je zrejmé, že v priebehu takýchto väzbových reakcií je nutné brať ohľad na funkčné skupiny, prítomné v zlúčeninách všeobecného vzorca XI. Všeobecne by nemalo dôjsť k oxidácii aminoskupín a skupín s obsahom síry a dusíkový atóm v polohe 1 v zlúčenine vzorca XI by mal byť chránený v prípade, že výsledným produktom má byť zlúčenina so skupinou NH. Zlúčeniny vzorca XI, v ktorých T_1 znamená atóm vodíka, by nemali obsahovať atómy brómu alebo jódu ani hydroxylové skupiny.

Zlúčeniny všeobecného vzorca XI sú imidazolové deriváty, ktoré je možné pripraviť ktorýmkoľvek z postupov, ktoré boli vyššie opísané na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I. Zvlášť výhodný je postup, pri ktorom sa uvádza do reakcie alfa-halogén-ketón vzorca R_4COCH_2Hal (pre zlúčeniny vzorca XI, v ktorých T_1 je atóm vodíka) alebo R_1COCH_2Hal (pre zlúčeniny, v ktorých T_4 znamená atóm vodíka), s amidínom všeobecného vzorca IV alebo jeho solí v inertnom rozpúšťadle, napríklad halogenovanom uhľovodíku, ako chloroforme, pri mierne zvýšenej teplote a v prípade potreby v prítomnosti vhodného kondenzačného činidla, napríklad bázy. Priprava vhodných alfa-halogénketónov je opísaná vo zverejnenej medzinárodnej patentovej prihláške č. WO 91/19497. V prípade zlúčenín vzorca XI, v ktorých T_3 znamená atóm vodíka, je

možné kondenzovať alfa-diketón všeobecného vzorca II s formalddehydom alebo jeho ekvivalentom v prítomnosti zdroja amoniaku. Vhodné bromované deriváty zlúčeniny vzorca XI je možné získať bromáciou zodpovedajúcej zlúčeniny vzorca XI za bežných podmienok, napríklad pôsobením brómu v rozpúšťadle ako dichlórmétáne alebo THF.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné pripraviť aj postupom, pri ktorom sa uvedie do reakcie zlúčenina vzorca XI, v ktorom T_1 znamená atóm vodíka, s N-acylheteroarylovou soľou spôsobom, opísaným v US patentových spisoch č. 4. 803 279, 4 719 218 a 5 002 942 za vzniku medziproduktu, v ktorom je heteroarylový kruh viazaný na imidazolový kruh a je prítomný ako 1,4-dihydroderivát, tento medziprodukt je potom možné podrobiť oxidačnej deacylácii. Heteroarylová soľ, napríklad pyridíniová soľ môže byť vopred vytvorená alebo ju možno s výhodou pripraviť priamo in situ pridaním substituovaného karbonylhalogenidu, ako acylhalogenidu, aroylhalogenidu, arylalkylhalogénmravčanu alebo s výhodou alkylhalogénmravčanu, ako acetylbromidu, benzoylchloridu, benzylchlórmravčanu alebo s výhodou etylchlórmravčanu k roztoku zlúčeniny vzorca XI v heteroarylovej zlúčenine R_1H alebo v inertnom rozpúšťadle, napríklad metylénchloride, ku ktorému bola pridaná heteroarylová zlúčenina. Vhodné podmienky pre deacyláciu a oxidáciu boli opísané v US patentových spisoch č. 4 803 279, 4 719 218 a 5 002 942. Vhodné oxidačné systémy sú napríklad síra v inertnom rozpúšťadle alebo v zmesi rozpúšťadiel, ako sú napríklad dekalín, zmes dekalínu a diglyme, p-cymén, xylén alebo mesitylén pri teplote varu pod spätným chladičom alebo je možné použiť terc.butoxid draselný v terc.butanole a suchý vzduch alebo kyslík.

Hneď ako je vytvorené imidazolové jadro, je možné pripraviť ďalšie zlúčeniny všeobecného vzorca I bežným spôsobom zámenou funkčných skupín, napríklad skupinu $-C(O)NR_8R_9$ je možné pripraviť zo skupiny $-CO_2CH_3$ zohrievaním, prípadne v prítomnosti katalytického množstva kyanidu kovu, napríklad

kyanidu sodného a HNR_8R_9 v metanole, skupinu $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ je možné pripraviť z hydroxyskupiny napríklad pôsobením $\text{ClC}(\text{O})\text{R}_8$ v pyridíne, $-\text{NR}_{10}-\text{C}(\text{S})\text{NR}_8\text{R}_9$ je možné pripraviť zo skupiny $-\text{NHR}_{10}$ pôsobením alkylizotiokyanátu alebo zodpovedajúcej kyseliny, skupinu $\text{NR}_6\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$ je možné pripraviť zo skupiny $-\text{NHR}_6$ pôsobením alkylchlórmravčanu, skupinu $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ je možné získať zo skupiny $-\text{NHR}_{10}$ pôsobením izokyanátu, napríklad $\text{HN}=\text{C}=\text{O}$ alebo $\text{R}_{10}\text{N}=\text{C}=\text{O}$, skupinu $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{O})\text{R}_8$ je možné pripraviť zo skupiny $-\text{NHR}_{10}$ pôsobením $\text{Cl}-\text{C}(\text{O})\text{R}_8$ v pyridíne, skupinu $-\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_8\text{R}_9$ je možné získať zo skupiny $-\text{C}(\text{NR}_8\text{R}_9)\text{SR}_8$ pôsobením $\text{H}_3\text{NR}_8^+\text{OAc}^-$ za súčasného zohrievania v alkohole, skupinu $-\text{C}(\text{NR}_8\text{R}_9)\text{SR}_8$ je možné pripraviť zo skupiny $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_8\text{R}_9$ pôsobením R_6-I v inertnom rozpúšťadle, napríklad acetóne, skupiny $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_8\text{R}_9$, v ktorých R_8 alebo R_9 majú význam, odlišný od atómu vodíka, je možné pripraviť zo skupiny $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ pôsobením HNR_8R_9 , skupinu $-\text{C}(=\text{NCN})-\text{NR}_8\text{R}_9$ je možné získať zo skupiny $-\text{C}(=\text{NR}_8\text{R}_9)-\text{SR}_8$ pôsobením NH_2CN za súčasného zohrievania v bezvodom alkohole alebo tiež zo skupiny $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NR}_8\text{R}_9$ pôsobením BrCN a NaOEt v etanole, skupinu $-\text{NR}_{10}-\text{C}(=\text{NCN})\text{SR}_8$ je možné pripraviť zo skupiny $-\text{NHR}_{10}$ pôsobením $(\text{R}_8\text{S})_2\text{C}=\text{NCN}$, skupina $-\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{R}_8$ sa pripraví zo skupiny $-\text{NHR}_{10}$ pôsobením ClSO_2R_8 za súčasného zohrievania v pyridíne, skupiny $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{S})\text{R}_8$ je možné získať zo skupiny $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{O})\text{R}_8$ pôsobením Lawessonovho reakčného činidla (2,4-bis-(4-metoxyfenyl)-1,3,2,4-ditiadifosfetan-2,4-disulfidu), skupinu $-\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{CF}_3$ je možné získať zo skupiny $-\text{NHR}_{10}$ napríklad pôsobením metyloxalylchloridu a bázy, ako trietylamínu, skupinu $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{O})-\text{NR}_8\text{R}_9$ je možné získať zo skupiny $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_8$ pôsobením HNR_8R_9 a 1-(NR_{10})-2-imidazolylovú skupinu je možné získať zo skupiny $-\text{C}(=\text{NH})\text{NHR}_{10}$ zohrievaním s 2-chlóracetaldehydom v chloroforme, v uvedených skupinách majú symboly R_6 , R_8 , R_9 a R_{10} vyššie uvedený význam.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R_2 znamená atóm vodíka, je možné ľahko previesť na ďalšie zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R_2 má význam, odlišný od ató-

mu vodíka, napríklad alkylový zvyšok, pomocou bežných postupov, ako je alkylácia alebo acylácia s následnou redukciou. Takéto postupy sú všeobecne pomerne málo účinné vzhľadom na to, že nezavádzajú špecificky zvolenú skupinu do určitej polohy a je teda nutné získať zmes, substituovanú na dusíkových atómoch v polohe 1 a 3 deliť napríklad chromatografiou alebo frakčnou kryštalizáciou, aby bolo možné získať čistý požadovaný produkt, substituovaný na atóme dusíka v polohe 1.

Vhodné ochranné skupiny na použitie na hydroxylových skupinách a na atóme dusíka imidazolového kruhu sú dobre známe a boli opísané v celom rade publikácií, napríklad v *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Greene T. W., Wiley-Interscience, New York, 1981. Príkladom vhodných ochranných skupín na hydroxylovej skupine môžu byť silylétery, napríklad terc.butyldimetyl- alebo terc.butyldifenyl a tiež alkylétery, napríklad metyl, spojený alkylovým reťazcom s variabilnou väzbou, $(CR_{10}R_{20})_n$. Vhodným príkladom ochrannej skupiny na atóme dusíka imidazolového kruhu je tetrahydropyranyl.

Farmaceuticky prijateľné adičné soli zlúčenín vzorca I s kyselinami sa pripravujú známym spôsobom, napríklad pôsobením kyseliny vo vhodnom rozpúšťadle.

Biologická účinnosť

Zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo ich farmaceuticky prijateľné soli je možné použiť na výrobu farmaceutických prostriedkov, ktoré sú vhodné na liečenie alebo profylaxiu chorobných stavov, spôsobených alebo znova vyvolaných príliš vysokou alebo neriadenou produkciou cytokínu u človeka alebo u iného cicavca, pričom produkujúcimi bunkami môžu byť napríklad monocyty a/alebo makrofágy.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sú schopné spôsobiť

inhibíciu cytokínov, podporujúcich tvorbu zápalovej reakcie, ako IL-1, IL-6, IL-8 a TNF. IL-1, IL-8 a TNF môžu ovplyvniť rôzne druhy buniek a tkaniva a sú preto, rovnako ako ďalšie cytokíny, odvodené od bielych krviniek, dôležitými mediátormi zápalovej reakcie u najrôznejších ochorení a chorobných stavov. Pri inhibícii uvedených cytokínov je potom možné priaznivo ovplyvniť alebo zlepšiť a potlačiť rad týchto stavov.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu je teda možné použiť na liečenie ochorení, pri vzniku ktorých sa zúčastňujú cytokíny, podáva sa účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo ich farmaceuticky prijateľné soli je teda možné použiť na profylaxiu alebo na liečenie chorobných stavov, ktoré sú spôsobené alebo opakovane vyvolané príliš vysokou alebo neriadenou produkciou IL-1, IL-8 alebo TNF v niektorých bunkách človeka alebo iného cicavca, zvlášť ide o monocyty a/alebo makrofágy.

Existuje rad chorobných stavov, u ktorých sa predpokladá príliš vysoká alebo neriadená produkcia IL-1 ako príčina alebo faktor, ktorý ochorenie zhoršuje. Ide napríklad o reumatoidnú artritídu, osteoartritídu, endotoxémiu a/alebo toxický šokový syndróm, o ďalšie akútne alebo chronické zápalové chorobné stavy, ako sú zápalové reakcie, vyvolané pôsobením endotoxínu alebo zápalové ochorenia hrubého čreva, tuberkulóza, ateroskleróza, degenerácia svalov, roztrúsená skleróza, kachexia, resorpcia kostí, artritída pri lupienke, Reiterov syndróm, reumatoidná artritída, dna, traumatická artritída, artritída pri ružienke a akútny zápal kĺbového púzdra. Podľa najnovších poznatkov je príliš vysoká produkcia IL-1 tiež faktorom, zhoršujúcim cukrovku, zhoršujúcim činnosť beta-buniek slinivky brušnej a zhoršujúcim Alzheimerovu chorobu.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu je možné použiť na inhibíciu produkcie TNF u cicavcov, prostriedky obsahujú účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli.

Predpokladá sa, že príliš vysoká alebo neriadená produkcia TNF vyvoláva alebo zhoršuje rad ochorení, ako sú napríklad reumatoidná artritída, reumatoidný spondylitis, osteoartritída, zápal kĺbov pri dne a iné zápaly kĺbov, sepsa, septický šok, endotoxický šok, sepsa, vyvolaná gram-negatívnymi organizmami, toxický šokový syndróm, syndróm nedostatočnosti dýchacieho ústrojenstva u dospelých, mozgové prejavy malárie, chronické zápalové ochorenie dýchacích ciest, silikóza, pľúcna sarkoidóza, resorpcia kostí, ako osteoporóza, odmietnutie štepov, odmietnutie cudzorodých štepov, horúčka a svalové bolesti pri infekciách, napríklad pri chrípke, sekundárna kachexia pri syndróme získanej nedostatočnosti imunitného systému, AIDS alebo v prípade ARC, čo je syndróm, príbuzný AIDS, ďalej môže ísť o tvorbu keloidu, tvorbu jazvovitého tkaniva, Crohnovu chorobu, ulceratívny colitis a pyresis.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je tiež možné použiť na liečenie vírusových infekcií tam, kde vírusy sú citlivé na správnu hladinu TNF alebo vyvolávajú produkciu TNF in vivo. Vírusy, o ktorých sa predpokladá produkcia TNF alebo vírusy, ktoré sú citlivé na inhibíciu TNF tak, že napríklad dochádza k zníženiu replikácie by mali byť priamo alebo nepriamo citlivé na podávanie zlúčenín podľa vynálezu. Ide napríklad o vírusy HIV-1, HIV-2 a HIV-3, cytomegalovírus CMV, vírus chrípky, adenovírus a o skupinu vírusov, vyvolávajúcich opary, ako sú vírusy herpes zoster a herpes simplex. Zlúčeniny podľa vynálezu je teda možné spracovať na farmaceutické prostriedky, ktoré je možné použiť na liečenie infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie, HIV.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné použiť aj vo

veterinárnom lekárstve tam, kde je potrebné dosiahnuť inhibíciu produkcie TNF. Zlúčeniny podľa vynálezu je teda možné podávať pri liečení alebo profylaxii chorobných stavov, zvlášť vírusových infekcií u zvierat. Príkladom vírusových ochorení, u ktorých je možné zlúčeniny podľa vynálezu použiť môžu byť infekcie vírusmi zo skupiny lentivírus, ako je vírus infekčnej anémie u koní, vírus zápalu kíbov u kaprov, vírus visna alebo maedi alebo niektoré retrovírasy, ako je vírus imunodeficiencie u mačiek, HIV u hovädzieho dobytku alebo u psov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je tiež možné použiť miestne na liečenie alebo profylaxiu miestnych chorobných stavov, ktoré sú vyvolané alebo zhoršované príliš vysokou produkciou cytokínov, napríklad IL-1 alebo TNF, ide najmä o zapálené kíby, ekzémy, lupienku a ďalšie zápalové prejavy na pokožke, ako sú spáleniny po opaľovaní, zápalové očné choroby, včítane spojiviek, pyresis, bolestivé stavy a ďalšie prejavy zápalových ochorení.

Bolo preukázané, že zlúčeniny všeobecného vzorca I spôsobujú aj inhibíciu IL-8 (interleukín-8, NAP). Farmaceutickými prostriedkami s obsahom zlúčenín všeobecného vzorca I je teda možné dosiahnuť aj inhibíciu produkcie IL-8 u človeka alebo u iných cicavcov.

Existuje celý rad chorobných stavov, u ktorých sa predpokladá, že sú vyvolané a/alebo zhoršované príliš vysokou alebo neriadenou produkciou IL-8. Tieto chorobné stavy sú charakterizované masívnou infiltráciou neutrofilnými bunkami, ide napríklad o lupienku, zápalové choroby časti hrubého čreva, astmu, srdcové a obličkové choroby po reperfúzii, syndróm nedostatočnosti dýchacej sústavy u dospelých, trombózu a glomerulonefritis. Všetky tieto choroby sú spojené so zvýšenou produkciou IL-8, ktorá je zodpovedná za chemotaxiu neutrofilných buniek do miesta zápalu. Na rozdiel od ostatných cytokínov, taktiež vyvolávajúcich zápalové reakcie, ako

sú IL-1, TNF a IL-6, má IL-8 tú zvláštnu vlastnosť, že vyvoláva chemotaxiu a aktiváciu neutrofilných buniek. Z tohto dôvodu by mala inhibícia IL-8 viesť priamo k zníženiu infiltrácie týmito bunkami.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné podávať v množstve, ktoré je dostatočné na inhibíciu cytokínov, zvlášť IL-1, IL-8 alebo TNF tak, aby bol dosiahnutý návrat k normálnym hodnotám alebo v niektorých prípadoch k podnormálnym hodnotám tak, aby bolo možné zlepšiť alebo potlačiť ochorenie alebo mu predísť. Abnormálne hodnoty pre IL-1, IL-8 alebo TNF sú v zmysle vynálezu i) hodnoty voľného, nenaviazaného IL-1, IL-8 alebo TNF, ktoré prevyšujú alebo sú rovné 1 pikogramu/ml, ii) akékoľvek množstvo IL-1, IL-8 alebo TNF, ktoré je viazané na bunky alebo iii) prítomnosť IL-1, IL-8 alebo TNF vo forme mRNA pre tieto bunky nad základnou úrovňou v bunkách alebo tkanivách, v ktorých sú tieto látky produkované.

Účinnosť zlúčenín všeobecného vzorca I ako inhibítorov cytokínu, najmä IL-1, IL-8 a TNF je možné dokázať nasledujúcimi skúškami in vivo.

Pod pojmom "inhibícia produkcie IL-1, IL-8 alebo TNF" sa rozumie

- a) zníženie príliš vysokých koncentrácií in vivo pre cytokín IL-1, IL-8 alebo TNF u ľudí na normálne alebo podnormálne hladiny inhibíciou uvoľnenia týchto látok in vivo všetkými bunkami, včítane monocytov alebo makrofágov,
- b) regulácia prebytočnej koncentrácie cytokínov u človeka na úrovni genómu na normálne alebo podnormálne hodnoty pre tieto látky,
- c) regulácia inhibície priamej syntézy cytokínu IL-1, IL-8 alebo TNF po translácii alebo
- d) regulácia inhibície príliš vysokej koncentrácie cyto-

kínov IL-1, IL-8 alebo TNF v priebehu translácie u človeka in vivo na normálne alebo podnormálne hodnoty.

Pod pojmom "choroba, sprostredkovaná pôsobením TNF" sa rozumie akákoľvek choroba alebo chorobný stav, u ktorých TNF hrá úlohu buď priamou produkciou tejto látky alebo tak, že spôsobí uvoľnenie iného monokínu, napríklad IL-1, IL-6 alebo IL-8. Chorobný stav, pri ktorom hrá hlavnú úlohu IL-1, ktorého produkcia alebo pôsobenie je vyvolané ako odpoveď na pôsobenie TNF bude teda považovaný za chorobu, sprostredkovanú pôsobením TNF.

Pod pojmom "cytokín" sa rozumie akýkoľvek vylučovaný polypeptid, ktorý môže ovplyvniť funkcie buniek a pri ktorom ide o molekulu, ktorá mení vzájomné pôsobenie buniek pri imunitnej, zápalovej alebo hematopoetickej odpovedi. Cytokíny zahrňujú napríklad monokíny a lymfokíny bez ohľadu na to, ktoré bunky ich produkujú. Napríklad monokín je zvyčajne produkovaný a vylučovaný mononukleárnou bunkou, napríklad makrofágom a/alebo monocytom. Avšak rad ďalších buniek tak tiež produkuje monokíny, ide napríklad o prírodné bunky zabíjače, fibroblasty, bazofily, neutrofily, endoteliálne bunky, mozgové astrocyty, bunky kostnej drene, epidermálne keratinocyty a B-lymfocyty. Lymfokíny sú všeobecne produkované v lymfocytoch. Príkladom cytokínov môžu byť interleukín-1, IL-1, interleukín-6, IL-6, interleukín-8, IL-8, faktor alfa nekrózy nádorov, TNF-alfa a faktor beta nekrázy nádorov, TNF-beta.

Pod pojmom "množstvo, interferujúce s cytokínom alebo potláčajúce pôsobenie cytokínu" sa rozumie účinné množstvo zlúčeniny vzorca I, ktoré spôsobí pokles koncentrácie cytokínu in vivo na normálne alebo podnormálne hodnoty pri podaní na profylaxiu alebo liečenie chorobného stavu, ktorý je zhoršovaný alebo vyvolávaný príliš vysokou alebo neriadenou produkciou cytokínu.

Cytokínom, ktorý je spomenutý vo vete "inhibícia cytokínu na použitie pri liečení ľudí, infikovaných HIV" sa rozumie cytokín, o ktorom sa predpokladá, že vyvoláva a/alebo udržiava aktiváciu T-buniek a/alebo aktivuje T-bunkami sprostredkovanú expresiu génu HIV a/alebo jeho replikáciu a/alebo cytokín, o ktorom sa predpokladá, že vyvoláva problémy, spojené s uvedeným ochorením, napríklad kachexiu alebo degeneráciu svalov.

Vzhľadom na to, že TNF-beta, tiež označovaný ako lymfotoxín je štruktúrne veľmi blízky TNF-alfa, ktorý je tiež označovaný ako kachektín a vzhľadom na to, že obe látky vyvolávajú podobnú biologickú odpoveď po väzbe na ten istý bunkový receptor, sú obe látky inhibované zlúčeninami podľa vynálezu a spoločne označované ako TNF, ak nie je výslovne uvedený jeden z týchto faktorov.

Pri použití zlúčenín všeobecného vzorca I alebo ich solí, prijateľných z farmaceutického hľadiska na liečebné účely, sú tieto látky zvyčajne spracovávané na farmaceutické prostriedky bežným spôsobom. Vynález sa preto taktiež týka farmaceutických prostriedkov, obsahujúcich účinné, netoxické množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I a farmaceuticky prijateľného nosiča alebo riedidla.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, ich farmaceuticky prijateľné soli a farmaceutické prostriedky s ich obsahom je možné podávať bežnými cestami, napríklad perorálne, miestne, parenterálne alebo inhaláciou. Liekové formy s obsahom zlúčenín vzorca I je možné pripraviť zmiešaním týchto látok s bežnými farmaceutickými nosičmi bežným spôsobom. Zlúčeniny vzorca I je možné spracovávať na farmaceutické prostriedky tiež spolu so známymi ďalšími účinnými látkami. Bežné postupy spočívajú v miešaní, granulácii a lisovaní alebo v rozpustení zložiek podľa požadovaného prostriedku. Je zrejmé, že forma a vlastnosti farmaceutického nosiča alebo riedidla sú určované množstvom účinnej látky, spôsobom podania a ďal-

šími faktormi. Nosič musí byť kompatibilný s ostatnými zložkami prostriedku a musí byť netoxický.

Použitý farmaceutický nosič môže byť napríklad tuhý alebo kvapalný. Príkladom tuhých nosičov môže byť biela hlinka, sacharóza, mastenec, želatína, agar, pektín, akácia, stearan horečnatý, kyselina stearová a podobne. Príkladom kvapalných nosičov môžu byť sirupy, podzemnicový olej, olivový olej, voda a podobne. Nosič alebo riedidlo môžu tiež obsahovať materiál, určujúci rýchlosť rozpadu v čase, ako sú glycerylmonostearát alebo glyceryldistearát ako také alebo spolu s voskom.

Použití možno širokú škálu liekových foriem. Pri použití tuhého nosiča môže ísť o tablety, kapsle z tvrdej želatíny alebo pelety alebo kosoštvorcové tablety. Množstvo tuhého nosiča sa bude meniť s výhodou v rozmedzí 25 mg až 1 g. Pri použití kvapalného nosiča bude mať prostriedok formu sirupu, emulzie, kapslí z mäkkej želatíny, sterilných injekčných kvapalín, uložených do ampúl alebo nevodných kvapalných suspenzií.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné podávať miestne to znamená nesystematicky. Tento postup zahŕňa podanie zlúčenín všeobecného vzorca I zvonku na pokožku alebo do dutiny ústnej, do ucha, oka alebo nosa tak, že účinná látka vo významnejšom množstve neprenikne do krvného obehu. Systemické podanie je perorálne, vnútrožilové, intraperitonálne a vnútrošvalovo.

Prostriedky, vhodné na miestne podanie sú kvapalné alebo polotuhé prostriedky, vhodné na prienik kožou do miesta zápalu, ako sú krémy, lotióny, masti alebo pasty alebo aj kvapky na podanie do oka, ucha alebo nosa. Prostriedok na toto podanie obsahuje 0,001 až 10, napríklad 1 až 2 % hmotnostné účinnej látky. Môže však obsahovať až 10, s výhodou však menej než 5 % hmotnostných, výhodné rozmedzie je 0,1 až

1 % hmotnostné.

Lotióny podľa vynálezu sú vhodné na podanie na kožu alebo do oka. V prípade podania do oka môžu tieto prostriedky byť tvorené sterilným vodným roztokom, prípadne s obsahom baktericídnej látky a môžu byť pripravené podobne ako očné kvapky. Prostriedky na nanášanie na kožu môžu navyše obsahovať látky, urychľujúce odparenie a chladiace pokožku, ako alkohol alebo acetón a/alebo zvlhčujúce látky, ako sú glycerol alebo oleje, napríklad ricínový alebo arašidový olej.

Krémy, masti alebo pasty podľa vynálezu sú polotuhé prostriedky, určené na vonkajšie podanie účinnej látky. Je možné ich pripraviť tak, že sa účinná zložka v jemne rozptýlenej alebo práškovej forme zmieša ako taká alebo vo forme roztoku alebo suspenzie vo vodnom alebo nevodnom prostredí pri použití vhodného zariadenia s tukovým alebo netukovým základným prostredím.

Toto základné prostredie môže byť tvorené uhľovodíkmi, ako je tvrdý, mäkký alebo kvapalný parafín, glycerol, včelí vosk alebo mydlo, pripravené s použitím kovu, slizovej látky, olej prírodného pôvodu, napríklad mandľový, kukuričný, arašidový, ricínový alebo olivový olej, tuk z vlny alebo jeho deriváty alebo alifatické kyseliny, ako sú kyselina stearová alebo olejová spolu s alkoholom, ako je propylénglykol alebo makrogél. Farmaceutický prostriedok môže obsahovať akékoľvek vhodné povrchovo aktívne činidlo, napríklad aniónové, katiónové alebo neiónové zmäčadlo, ako estery sorbitanu alebo polyoxyetylénové deriváty tejto látky. Okrem toho uvedené prostriedky môžu obsahovať ešte činidlá, napomáhajúce vzniku suspenzie, ako sú prírodné gumové látky, deriváty celulózy alebo niektoré anorganické materiály, napríklad oxidy kremíka a ešte ďalšie zložky, ako lanolín.

Kvapky s obsahom účinných látok podľa vynálezu môžu byť sterilné vodné olejové roztoky alebo suspenzie, ktoré je

možné pripraviť rozpustením účinnej zložky vo vhodnom vodnom roztoku, prípadne obsahujúcom baktericídny a/alebo fungicídny prostriedok a/alebo akýkoľvek iný vhodný konzervačný prostriedok, s výhodou obsahujú kvapky povrchovo aktívnu látku. Výsledný roztok je potom možné vyčeriť filtráciou a preniesť do vhodnej nádoby, ktorá sa potom tesne uzavrie a sterilizuje sa v autokláve alebo zohrievaním pol hodiny na teplotu 98 až 100 °C. Prostriedok vo forme roztoku je tiež možné sterilizovať filtráciou a potom preniesť do výslednej nádoby za aseptických podmienok. Príkladom baktericídnych alebo fungicídnych látok, ktoré sú vhodné na pridanie do kvapiek, sú dusičnan alebo octan fenylortuťnatý v koncentrácii 0,002 %, benzalkóniumchlorid, použitý v koncentrácii 0,01 % alebo chlórhexidínacetát, použitý v koncentrácii 0,01 %. Vhodnými rozpúšťadlami na prípravu olejových roztokov sú glycerol, zriedený alkohol a tiež propylénglykol.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné podávať aj parenterálne, to znamená vnútrožilovo, vnútro svalovo, podkožne, nosnou sliznicou, do konečníka, do pošvy alebo tiež intraperitoneálne. Zvyčajne sa pri parenterálnom podaní dáva prednosť podkožnému alebo vnútro svalovému podaniu. Príslušné liekové formy pre tento spôsob podania je možné pripraviť pomocou bežných postupov. Zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné podávať aj inhaláciou a to nosom alebo cez dutinu ústnu. Príslušné liekové formy pre tento spôsob podania, napríklad farmaceutické prostriedky vo forme aerosolu alebo v inhalačnom zariadení na odmeranie presných jednotlivých dávok je taktiež možné pripraviť bežným spôsobom.

Pre všetky spôsoby podania, tak ako boli vyššie uvedené, je možné zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu podávať, najmä pri perorálnom podaní, v dennej dávke, ktorá sa pohybuje v rozmedzí 0,1 až 80 mg/kg celkovej telesnej hmotnosti, výhodné dávkové rozmedzie je 0,2 až 30 mg/kg a ešte výhodnejšie 0,5 až 15 mg/kg. Celková denná dávka pri parenterálnom podaní zlúčenín všeobecného vzorca I sa pohy-

buje v rozmedzí 0,1 až 80 mg/kg celkovej telesnej hmotnosti, výhodné rozmedzie dávok je 0,2 až 30 mg/kg a zvlášť výhodné 0,5 až 15 mg/kg. Denná dávka v prípade miestneho podania zlúčenín všeobecného vzorca I sa s výhodou pohybuje v rozmedzí 0,1 až 150 mg, táto dávka sa podáva rozdelené raz až štyrikrát, s výhodou dvakrát alebo trikrát denne. Denná dávka v prípade inhalačného podania zlúčeniny všeobecného vzorca I sa s výhodou pohybuje v rozmedzí 0,01 až 1 mg/kg telesnej hmotnosti. Je taktiež zrejmé, že najvýhodnejšie množstvo a tiež najvýhodnejšie rozdelenie jednotlivých dávok v priebehu dňa pre zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo pre ich soli, prijateľné z farmaceutického hľadiska je nutné stanoviť na základe povahy a závažnosti liečeného ochorenia, v závislosti na forme použitého farmaceutického prostriedku, na spôsobe a na mieste podania a najmä na celkovom stave chorého a na rade ďalších okolností, pričom optimálnu dávku môže bežným spôsobom stanoviť ošetrojúci lekár. Je taktiež zrejmé, že ošetrojúci lekár musí zvoliť aj optimálny počet denných dávok zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej soli, prijateľnej z farmaceutického hľadiska a tiež počet dní, počas ktorých je potrebné tieto účinné látky podávať. Určenie týchto podmienok je taktiež možné stanoviť zvyčajným spôsobom.

Praktické uskutočnenie vynálezu bude vysvetlené nasledujúcimi príkladmi uskutočnenia. Tieto príklady sú určené len na lepšie vysvetlenie jednotlivých výhodných uskutočnení vynálezu, nemajú však byť určené na obmedzenie rozsahu vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

P r í k l a d 1

Príprava 2-(4-kyánfenyl)-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

K roztoku 2-(4-kyánfenyl)-4-(4-fluórfenyl)-N-1-hydroxy-5-(4-pyridyl)imidazolu (4,5 g/13,2 mmolov) (viď. príklad 10 publikovaný ďalej) v dimetylformamide (50 ml) bol pridaný trietylfosfit (3,4 ml/20 mmolov) a vzniknutá reakčná zmes bola zahrievaná pri 100 °C po dobu 2,0 hodín. Po ochladení bola zmes naliata do vody a vzniknutá tuhá látka bola odfiltrovaná, premytá vodou a vysušená za vákua.

Bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina (4,0 g/89 %). Po prekryštalizácii zo zmesi metylénchlorid/metanol bola získaná bielo sfarbená, tuhá látka. Teplota topenia: 268 až 269 °C.

P r í k l a d 2

Príprava 1-metyl-2-(4-metoxifyenyl)-4-fenyl-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

Stupeň 2a

Príprava N-metyl-N-(4-pikolylyl)amínu

K 4-pikolylylchloridu-hydrochloridu (10 g/0,06 molov) bol pridaný metylamín (50 ml 40%-ného vodného roztoku/0,58 molov) a vzniknutý, purpurovo sfarbený roztok bol miešaný pri teplote miestnosti po dobu 30,0 minút a potom bol naliaty do vody. Reakčná zmes bola vytrepaná 6x metylénchloridom a spojené organické extrakty boli odparené. Zvyšok bol za zníženého tlaku odfiltrovaný na stĺpci so silikagélom za použitia zmesi rozpúšťadiel metanol/chloroform v gradientovom rozmedzí 0 až 10% ako elučného činidla.

Bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme svetložltej olejovitej kvapaliny (4,8 g/66 %).

¹H-NMR (CDCl₃):

8,5 (d.d., 2H), 7,20 (d.d., 2H), 3,70 (s., 2H), 2,40 (s., 3H), 1,70 (š., 1H).

Stupeň 2b

Príprava 4-metoxy-N-metyl-N-(4-pikolylyl)benzamidu

K roztoku N-metyl-N-(4-pikolylyl)amínu (0,40 g/3,3 mmol) a trietylaminu (1,5 ml/10,8 mmol) v metylénchloride (15 ml) bol pridaný 4-metoxybenzoyl chlorid (1,2 g/7,3 mmol). Vzniknutá reakčná zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote po dobu 15 minút a potom vytrepaná medzi 2,5N hydroxid sodný a dietyléter. Organický extrakt bol premytý nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a vysušený (síran horečnatý). Rozpúšťadlo bolo za vákuu odstránené a zvyšok bol prečistený urýchlenou chromatografiou za použitia zmesi rozpúšťadiel metanol/chloroform v gradientovom rozmedzí 2 až 4% ako elučného činidla.

Z izolovanej látky bola po mechanickom rozotretí a vybratí s éterom získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme svetložltej tuhej látky. (0,18 g/21 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

8,60 (d., 2H), 7,43 (š.d., 2H), 7,20 (š.s., 2H), 6,9 (š.d., 2H), 4,66 (š.s., 2H), 3,80 (s., 3H), 3,00 (s., 3H).

Stupeň 2c

Príprava 1-metyl-2-(4-metoxyfenyl)-4-fenyl-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

K roztoku diizopropylaminu (0,16 ml/1,1 mmol) v tetrahydrofuráne bolo pri -78°C pridané n-butyllítium (0,38 ml, 2,5M roztok/0,95 mmol). Vzniknutá reakčná zmes bola pridaná k roztoku 4-metoxy-N-metyl-N-(4-pikolylyl)benzamid (0,16 g/0,62 mmol) v tetrahydrofuráne. Výsledný, tmavočervený roztok bol zohriaty na -40°C a miešaný po dobu 15 minút. Potom bol pridaný benzonitril (0,13 ml/1,2 mmol). Potom bola reakčná zmes vyhriata na teplotu miestnosti a miešaná po dobu 10,0 hodín. Potom bol pridaný vodný roztok

chloridu amónneho (0,5 ml) a reakčná zmes bola zahustená za zníženého tlaku.

Zvyšok bol prečistený urýchlenu chromatografiou za použitia zmesi rozpúšťadiel metanol/chloroform v gradiento-
vom rozmedzí 2 až 4% ako elučného činidla.

Z izolovanej látky bola po mechanickom rozotretí a vy-
bratí s éterom získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme
belavo sfarbenej tuhej látky (35 mg/17 %).

Teplota topenia: 193 až 194 °C.

P r í k l a d 3

Príprava 2-(4-kyánfenyl)-1-metyl-4-fenyl-5-(4-pyridyl)-
imidazolu

Stupeň 3a

Príprava 4-kyán-N-metyl-N-(4-pikoly)benzamid

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým
postupom v stupni b) príkladu 2 za použitia 4-kyánbenzoyl-
chloridu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

8,49 (dd., 2H), 7,86 - 7,04 (m., 6H), 4,70 a 4,43 (dva š.s.,
2H), 3,08 a 2,89 (dva š.s., 3H).

Stupeň 3b

Príprava 4-kyán-N-[N"-alfa-dibenzoyl-1,4-dihydro-pyridyl-
metylenyl]-N-metylbenzamid

K roztoku diizopropylamínu (2,8 ml/20 mmolov) v tetra-
hydrofuráne bolo pridané pri -78 °C n-butyllítium (6,7 ml,
2,5M roztoku/17 mmolov). Vzniknutá reakčná zmes bola pridaná
k roztoku 4-kyán-N-metyl-N-(4-pikoly)benzamid (3,5 g/14
mmolov) v tetrahydrofuráne. Výsledný, tmavopurpurovo sfarbe-

ný roztok bol miešaný pri -78°C po dobu 10 minút a potom bol pridaný benzoylchlorid (4,1 ml/35 mmolov) a reakčná zmes bola počas 30,0 minút vyhriata na teplotu miestnosti a potom naliata do vodného roztoku chloridu amónneho. Potom bola reakčná zmes vytrepaná s éterom a organické extrakty boli za zníženého tlaku odparené.

Zo zvyšku bola po mechanickom rozotretí a vybratí éterom získaná oranžovo sfarbená tuhá látka, ktorá bola mierne premytá acetónom a rovnakým spôsobom aj éterom.

Bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme žltej tuhej látky (1,6 g/25 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

7,81 až 7,09 (m., 16H), 6,49 (m., 2H), 3,32 (s., 3H).

Stupeň 3c

Príprava 2-(4-kyánfenyl)-1-metyl-4-fenyl-5-(4-pyridyl)-imidazolu

K roztoku 4-kyán-N-[N"-alfa-dibenzoyl-1,4-dihydro-pyridylmetylenyl]N-metylbenzamid (1,5 g/3,3 mmolov) v kyseline octovej (50 ml) bol pridaný octan amónny (1,5 g/19,5 mmolov). Vzniknutá reakčná zmes bola potom zohrievaná za refluxu pod spätným chladičom po dobu 18,0 hodín a po samovoľnom vychladnutí bola zahustená.

Zvyšok bol nasuspendovaný do metylénchloridu a odfiltrovaný. Filtrát bol odparený a zo zvyšku bola po rozotretí v metanole a vybratí získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bielej kryštalickej tuhej látky (0,72 g/64 %).

Teplota topenia: 176 až 177°C .

P r í k l a d 4

Príprava 2-(4-aminometylfenyl)-1-metyl-4-fenyl-5-(4-pyridyl)imidazolu

K roztoku 2-(4-kyánfenyl)-1-metyl-4-fenyl-5-(4-pyridyl)imidazolu (0,20 g/0,6 mmolov) (vid'. príklad 3 uvedený vyššie) v tetrahydrofuráne (10 ml) bol pridaný hydrid hliní-tolítny (0,60 ml 1,0M roztoku) v tetrahydrofuráne (0,6 mmo-lov) a vzniknutá reakčná zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote po dobu 1,0 hodiny. Potom bola naliata do roztoku 2,5N hydroxidu sodného a vytrepaná s éterom. Organické extrakty boli odparené a zvyšok bol najskôr prečistený urýchlenou chromatografiou za použitia metanol/chloroform v gradientovom rozmedzí 0 až 10% a potom zmesi chlorid amónny/metanol/chloroform v pomeroch 1:10:90 ako elučného činidla.

Po mechanickom rozotretí s éterom a vybratí bola získa-ná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bielo sfarbenej tu-hej látky (66 mg/32 %).

CIMS (NH_3 , m/z): 341 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

P r í k l a d 5

Príprava sodnej soli kyseliny 4-[1-metyl-4-fenyl-5-(4-pyri-dyl)imidazol-2-yl]benzoovej

Zmes 2-(4-kyánfenyl)-1-metyl-4-fenyl-5-(4-pyridyl)imi-dazolu (0,10 g/0,3 mmolov) (vid'. aj príklad 3 publikovaný vyššie) v 6N kyseline chlorovodíkovej (3,0 ml) bola zohrie-vaná po dobu 24,0 hodín za refluxu pod spätným chladičom a potom ponechaná samovoľne vychladnúť. Potom bolo pH upra-vené na 7,0 a vzniknutá tuhá látka bola odfiltrovaná a po-stupne premytá vodou, acetónom éterom.

Bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bielo sfarbenej tuhej látky (25 mg/23 %).

CIMS (NH_3 , m/z): 356 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

P r í k l a d 6

Príprava 2-(4-acetamidmetylfenyl)-1-metyl-4-fenyl-5-(4-pyri-dyl)imidazolu

K roztoku 2-(4-aminometylfenyl)-1-metyl-4-fenyl-5-(4-pyridyl)imidazolu (30 mg/0,09 mmolov) (viď. aj príklad 4 uvedený vyššie) v pyridíne (3,0 ml) bol pridaný acetanhydrid (0,30 ml/3,18 mmolu). Vzniknutý roztok bol potom miešaný pri laboratórnej teplote po dobu 30 minút a potom bol za zníženého tlaku zahustený.

Zvyšok bol prečistený urýchlenu chromatografiou za použitia zmesi metanol/chloroform v gradientovom rozmedzí 0 až 2% ako elučného činidla.

Z izolovaného materiálu bola po mechanickom rozotretí s éterom a vybratí získaná belavo sfarbená tuhá látka (10 mg/28 %), ktorá po prekryštalizovaní z etylacetátu poskytla v nadpise uvedenú zlúčeninu.

Teplota topenia: 210 až 211 °C.

P r í k l a d 7

Príprava 7-metyl-4-[1-metyl-4-fenyl-5-(4-pyridyl)imidazol-2-yl]benzoátu

K suspenzii sodnej soli kyseliny 4-[1-metyl-4-fenyl-5-(4-pyridyl)imidazol-2-yl]benzoovej (20 mg/0,06 mmolov) (viď. príklad 5 uvedený vyššie) v metylénchloride (2 ml) bol pridaný trietylamin (24,0 ml/0,17 mmolov) a potom tionylchlorid (10 ml/0,14 mmolov). Vznikla reakčná zmes miešaná pri laboratórnej teplote po dobu 30 minút a potom bolo pridaných 0,5 ml metanolu. Potom bola reakčná zmes miešaná pri laboratórnej teplote ďalšie 2,0 hodiny a zahustená za zníženého tlaku.

Zvyšok bol prečistený urýchlenu chromatografiou za použitia zmesi rozpúšťadiel metanol/chloroform v gradientovom rozmedzí 0 až 1% ako elučného činidla a potom prekryštalizovaný z etylacetátu.

Bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme belavo sfarbenej kryštalickej tuhej látky (1,6 mg/8 %).

Teplota topenia: 208 až 209 °C.

P r í k l a d 8a

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-N-1-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom, opísaným v stupni (d) príkladu 10, za použitia 4-hydroxybenzaldehydu.

P r í k l a d 8b

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-hydroxyfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 1 za použitia 4-(4-fluórfenyl)-N-1-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu (vid'. tiež príklad 8a).

Teplota topenia: 214 až 215 °C.

P r í k l a d 9

Príprava kyseliny 4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzoovej

Roztok obsahujúci 2-(4-kyánfenyl)-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol (9,6 g/28 mmolov) (vid'. aj príklad 1 uvedený vyššie) v koncentrovanej kyseline chlorovodíkovej (100 ml) bol zohrievaný za refluxu pod spätným chladičom po dobu 18,0 hodín. Po ochladení bolo pH reakčnej zmesi upravené prídavkom 50%-ného vodného hydroxidu sodného do neutrálnej reakcie. Vzniknutá tuhá látka bola odfiltrovaná a bola premytá postupne vodou, acetónom a etylacetátom.

Časť tuhej látky (5 g) bola rozpustená v metanole a prefiltrovaná za zníženého tlaku cez vrstvu silikagélu najskôr za použitia zmesi rozpúšťadiel metanol/chloroform v gradientovom rozmedzí 5 až 10% a potom zmesi voda/meta-

nol/chloroform (2 : 20 : 80) ako elučného činidla.

V nadpise uvedená zlúčenina bola izolovaná vo forme žltej tuhej látky, ktorá bola potom prekryštalizovaná zo zmesi metanol/metylénchlorid (1,2 g, odhadnutý 30%-ný výťažok).

Teplota topenia: 289 až 290 °C.

P r í k l a d 10

Príprava 2-(4-kyánfenyl)-4-(4-fluórfenyl)-1-N-hydroxy-5-(4-pyridyl)imidazolu

Stupeň 10a

Príprava 4-fluór-N-metoxy-N-metylbenzamidu

K zmesi obsahujúcej metoxymetylamin-hydrochlorid (44 g/0,45 mmolov) a trietylamin (138 ml/0,99 molov) v metylénchloride (500 ml) bol pri 0 °C pridaný počas 30 minút 4-fluórbenzoylchlorid (50 ml/0,41 molov). Vzniknutá reakčná zmes bola ponechaná samovoľne sa vytemperovať na laboratórnu teplotu a potom bola miešaná ďalších 30 minút. Potom bola zmes naliata do vody a vytrepaná s éterom. Organický extrakt bol premytý nasýteným roztokom chloridu sodného a vysušený (síran horečnatý).

Po odstránení rozpúšťadla za vákua bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina (80 g/100 %), ktorá bola použitá ďalej bez ďalšieho čistenia.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

7,72 (dd., 2H), 7,06 (zrejmy t., 2H), 5,52 (s., 3H), 3,43 (s., 3H).

Stupeň 10b

Príprava 4-fluór-2-(4-pyridyl)acetofenónu

Pri -78 °C bol zvyčajným spôsobom pripravený z diizopropylamínu (21 ml/0,15 molov) a 54 ml roztoku n-butyllítia v hexáne (2,5M/0,135 molov) roztok Li-diizopropylamidu, ku ktorému bol pri -78 °C pridaný 4-pikolín (10 g/0,108 molov). Po ďalšom miešaní po dobu 15 minút bol pri -78 °C pridaný 4-fluór-N-metoxý-N-metylbenzamid (20 g/0,109 molov) a zmes bola ponechaná samovoľne sa vytemperovať na laboratórnu teplotu. Potom bola reakčná zmes naliata do nasýteného vodného roztoku chloridu sodného a vytrepaná zmesou tetrahydrofuran/etylénchlorid (4:1). Organický extrakt bol vysušený (síran horečnatý). Po odparení rozpúšťadla za vákua bol k dohnedo sfarbenému zvyšku olejovitej konzistencie pridaný éter.

V nadpise uvedená zlúčenina bola získaná vo forme hnedej tuhej látky (16,8 g/72 %), ktorá bola prekryštalizovaná zo zmesi éter/hexán.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

d. 8,55 (d., 2H), 8,03 (dd., 2H), 7,16 (m., 4H), 4,24 (s., 2H).

Stupeň 10c

Príprava 4-fluór-2-hydroxyimín-2-(4-pyridyl)acetofenónu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom (US 3,940.486) používaným na prípravu 2-hydroxyimín-2-(4-pyridyl)acetofenónu, za použitia 4-fluór-2-(4-pyridyl)acetofenónu.

Stupeň 10d

Príprava 2-(4-kyánfenyl)-4-(4-fluórfenyl)-1-N-hydroxy-5-(4-pyridyl)imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom (US 3,940.486) používaným na prípravu 2-(t-butyl)-

4-(fenyl)-N-1-hydroxy-5-(4-pyridyl)imidazolu za použitia 4-fluór-2-hydroxyimín-2-(4-pyridyl)acetofenónu a 4-kyánbenzaldehydu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

8,27 (d., 2H), 7,94 (d., 2H), 7,72 (d., 2H), 7,35 (d., 2H), 7,30 (dd., 2H), 6,96 (t., 2H).

P r í k l a d 11

Príprava 2-(4-aminometylfenyl)-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

K roztoku 2-(4-kyánfenyl)-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu (2,5 g/7,3 mmolov) (vid'. tiež príklad 1 publikovaný vyššie) v tetrahydrofuráne (50 ml) bol pridaný hydrid hlinitolítny (7,3 ml 1M roztoku) v tetrahydrofuráne (7,3 mmolov) a vzniknutá reakčná zmes bola zohrievaná za refluxu pod spätným chladičom po dobu 2,0 hodín, po ktorej bolo analýzou pomocou chromatografie na tenkej vrstve zistené, že reakcia nebola dokončená. Bol preto pridaný hydrid hlinitolítny (4,0 ml/4,0 mmolov) a zmes bola ďalej zohrievaná po dobu 30 minút. Potom bola zmes ponechaná vychladnúť a potom bola naliata do 2,5N hydroxidu sodného a vytrepaná s tetrahydrofuránom. Organický extrakt bol premytý nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a za zníženého tlaku zahustený.

Zvyšok bol prečistený urýchlenou chromatografiou za použitia najskôr zmesi chloroform/metanol (v pomere 9:1) a potom zmesi chloroform/metanol/amoniak (v pomeroch 90:10:1), ako elučných činidiel.

Izolovaný materiál po mechanickom rozotretí s éterom a vybratí poskytol v nadpise uvedenú zlúčeninu (1,5 g/60 %). Teplota topenia: 214 až 215 °C.

P r í k l a d 12a

Príprava 2-(4-kyánfenyl)-4-(4-fluórfenyl)-N-1-hydroxy-5-(4-chinolyl)imidazolu

Stupeň 12a - a)

Príprava 4-fluór-2-(4-chinolyl)acetofenónu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogicky postupom opísaným v stupni b) príkladu 10 za použitia 4-metylchinolínu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

8,87 (d., 1H), 8,13 (m., 3H), 7,86 (d., 1H), 7,73 (zrejmy š.t., 1H), 7,28 (d., 1H), 7,20 (t., 2H), 4,71 (s., 2H).

Stupeň 12a - b)

Príprava 4-fluór-2-hydroxyimín-2-(4-chinolyl)acetofenónu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogicky postupom opísaným v stupni c) príkladu 10 za použitia 4-fluór-2-(4-chinolyl)acetofenónu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6):

9,00 (d., 1H), 8,15 (m., 3H), 7,78 (m., 1H), 7,61 (m., 2H), 7,50 (d., 1H), 7,42 (t., 2H).

Stupeň 12a - c)

Príprava 2-(4-kyánfenyl)-4-(4-fluórfenyl)-N-1-hydroxy-5-(4-chinolyl)imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v stupni d) príkladu 10 za použitia 4-fluór-2-hydroximín-2-(4-chinolyl)acetofenónu a 4-kyánbenzaldehydu.

^1H -NMR (CDCl_3):

8,30 (d., 2H), 7,80 (d., 1H), 7,70 (dva prekrývajúce d., 3H), 7,46 (m., 2H), 7,36 (m., 1H), 7,11 (m., 2H), 7,01 (m., 1H), 6,75 (t., 2H).

P r í k l a d 12b

Príprava 2-(4-kyánfenyl)-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-chinolyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 1 za použitia 2-(4-kyánfenyl)-4-(4-fluórfenyl)-N-1-hydroxy-5-(4-chinolyl)imidazolu (vid'. príklad 12a).

Teplota topenia: 294 až 295 °C.

P r í k l a d 13

Príprava 2-(3,5-dibróm-4-hydroxyfenyl)-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

Stupeň 13a

Príprava 1-(4-fluórfenyl)-2-(4-pyridyl)-etándiolu

Za stáleho miešania a chladenia na -20 °C bolo k roztoku 2,0 g (11,2 mmolov) 4-(t-butyldimetylsilyloxy)metylpyridínu v 8,0 ml tetrahydrofuránu pridaných 14,7 mmolov lítium di-izo-propylamidu v tetrahydrofuráne. Po 30 minútach bol pridaný 4-fluórbenzaldehyd (1,66 g/13,4 mmolov) a roztok bol ponechaný, aby pomaly dosiahol samovoľne teplotu miestnosti. Potom bola reakcia potlačená chloridom amónnym a po vytrepání éterom bol získaný surový chránený diol, ktorý po zahusťení bol rozpustený v tetrahydrofuráne a potom cez noc reagoval so 17 ml 1M roztoku tetrabutylamóniumfluoridu v tetrahydrofuráne.

Po štandardnom spracovaní vo vodnom prostredí bol zís-

kaný surový diol, ktorý po ďalšom prečistení stĺpcovou chromatografiou (hexán/etylacetát) poskytol v nadpise uvedený materiál (1,6 g/62 %).

Stupeň 13b

Príprava 1-(4-fluórfenyl)-2-(4-pyridyl)etándiónu

Oxidáciou 1-(4-fluórfenyl)-2-(4-pyridyl)etándiolu oxalylchloridovým postupom podľa Swerna (J. Org. Chem. 44, str. 4148 (1979) bol získaný po ďalšej extrakcii a prekryštalizovaní z hexánu v nadpise uvedený dión s teplotou topenia 85 až 86,5 °C.

Stupeň 13c

Príprava 2-(3,5-dibróm-4-hydroxyfenyl)-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

K roztoku 1-(4-fluórfenyl)-2-(4-pyridyl)etándiónu (0,25 g/1,1 mmolov) a 3,5-dibróm-4-hydroxy-benzaldehydu (0,37 g/1,3 mmolov) v ľadovej kyseline octovej (5 ml) bol pridaný octan amónny (0,50 g/6,6 mmolov) a vzniknutá reakčná zmes bola zohrievaná za refluxu pod spätným chladičom po dobu 18 hodín. Po ochladení bola zmes naliata do vody a pH bolo upravené 2,5N hydroxidom sodným do neutralizačnej reakcie. Vzniknutá tuhá látka bola odfiltrovaná, premytá vodou, vysušená za vákua a prečistená urýchlenou chromatografiou za použitia zmesi metanol/chloroform v gradientovom rozmedzí 2 až 4 % ako elučného činidla.

V nadpise uvedená zlúčenina bola získaná vo forme nahnedlej tuhej látky (15 mg/3 %).

ESMS (m/z): 488 ($M^+ + H$).

P r í k l a d 14

Príprava etyl-4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzoátu

Roztok kyseliny 4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzoovej (30 mg/0,08 mmolov) (viď, tiež príklad 9 publikovaný vyššie) v 20%-nom etanolickej chlorovodíku (5,0 ml) bol zohrievaný za refluxu pod spätným chladičom po dobu 24 hodín a potom ochladený na laboratórnu teplotu a zneutralizovaný 50%-ným hydroxidom sodným.

Vzniknutý zvyšok bol izolovaný a prečistený urýchlenu chromatografiou za použitia zmesi metanol/chloroform v gradientovom rozmedzí 4 až 10% ako elučného činidla.

Po mechanickom rozotretí s etanolom a vybratí bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bielo sfarbenej tuhej látky.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH-d}_4$):

8,45 (d., 2H), 8,12 (m., 4H), 7,52 (m., 4H), 7,15 (t., 2H), 4,42 (k., 2H), 1,43 (t., 3H).

P r í k l a d 15

Príprava 2-[3,5-dimetyl-4-hydroxy-(fenyl)]-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 13 za použitia 3,5-dimetyl-4-hydroxybenzaldehydu.

ESMS (m/z): 360 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

P r í k l a d 16

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-2-(2-hydroxyfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 13 za použitia salicylaldehydu. ESMS (m/z): 332 ($M^+ + H$).

P r í k l a d 17

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 13 za použitia 4-(metyltio)-benzaldehydu.

ESMS (m/z): 362 ($M^+ + H$).

P r í k l a d 18

Príprava metyl-4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzoátu

Zmes obsahujúca sodnú soľ kyseliny 4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzoovej (0,20 g/0,5 mmolu) (viď. príklad 9 publikovaný vyššie) a s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (10 kvapiek) v metanole (5 ml) bola zahrievaná za refluxu pod spätným chladičom po dobu 8,0 hodín. Po ochladení bolo pH zmesi upravené s 2,5N hydroxidom sodným do neutrálnej reakcie a vzniknutá tuhá látka bola od-filtrovaná, premytá vodou a za vákua vysušená.

V nadpise uvedená zlúčenina bola získaná vo forme žltosfarbenej tuhej látky (0,14 g/76 %), ktorá bola prekryštalizovaná zo zmesi etylacetát/metylénchlorid.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH-d}_4$):

8,36 (d., 2H), 8,03 (m., 4H), 7,60 - 7,30 (m., 4H), 7,07 (t., 2H), 3,84 (s., 3H).

P r í k l a d 19

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metylsulfonylfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

K roztoku 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metylsulfinylfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu (3,7 g/9,8 mmolov) (vid'. aj príklad 20 uvedený ďalej) v zmesi 3N kyseliny chlorovodíkovej a vody (1:10) (88 ml) bol pridaný roztok manganistanu draselného (1,5 g/9,8 mmolov) vo vode (15 ml). Po miešaní pri teplote miestnosti po dobu 1,0 hodiny bol pridaný ďalší manganistan draselný (0,15 g/0,9 mmolov) a reakčná zmes bola miešaná ďalších 15 minút. Potom bola zmes naliata do nasýteného vodného roztoku siričitanu sodného (200 ml) a pH bolo upravené pomocou 3N kyseliny chlorovodíkovej do mierne kyslej reakcie a potom do neutrálnej reakcie pomocou 2,5N hydroxidu sodného.

Vzniknutá tuhá látka bola odfiltrovaná a premytá postupne vodou a potom metanolom.

Po trojnásobnom prekryštalizovaní z metanolu bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina (0,63 g/16 %).
Teplota topenia: 148 až 149 °C.

P r í k l a d 20

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metylsulfinylfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

K roztoku 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu (0,80 g/2,2 mmolov) (vid'. aj príklad 17 publikovaný vyššie) v ľadovej kyseline octovej (15 ml) bol pridaný roztok persíranu draselného ($K_2S_2O_8$) (9,72 g/2,6 mmolov) vo vode (20 ml). Po docielení dokonalej homogenity bola pridaná ďalšia kyselina octová (15 ml) a vzniknutý roztok bol miešaný pri teplote miestnosti po dobu 18 hodín. Potom bola reakčná zmes naliata do vody a pH bolo upravené do neutrálnej reakcie pomocou čpavkovej vody.

Vzniknutá tuhá látka bola odfiltrovaná a získaná v nadpise uvedená zlúčenina (0,65 g/78 %) vo forme nahnedlej látky, ktorá bola prekryštalizovaná z metanolu.

Teplota topenia: 250 až 252 °C.

P r í k l a d 21

Príprava N,N-dimetyl-4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzoátu

K dimetylamino(metyl)aluminiumchloridu (0,60 ml 0,67M roztoku v toluéne, 0,40 mmolov) bol pridáný roztok metyl-4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]-benzoátu (50 mg/0,13 mmolov) (viď. príklad 18 publikovaný vyššie) v 1,2-dichlóretáne (5 ml). Vzniknutá reakčná zmes bola zahrievaná za refluxu pod spätným chladičom po dobu 4,0 hodín a po samovoľnom ochladení bola naliata do 2,5N hydroxidu sodného. Potom bola zmes vytrepaná s etylacetátom a organické extrakty boli premyté nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a vysušené (síran horečnatý).

Po odstránení rozpúšťadla za vákua bol zvyšok prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi metanol/chloroform v gradientovom rozmedzí 2 až 4 % ako elučného činidla.

Bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina (25 mg/50 %) vo forme bielej tuhej látky.

CIMS (NH_3 m/z): 387 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

P r í k l a d 22

Príprava 2-[(4-N,N-dimetyl)aminometylfenyl]-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 11 za použitia N,N-dimetyl-4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzamid.

CIMS (NH_3 m/z): 373 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

P r í k l a d 23

Príprava 2-[4-(4-(dimetylamino)fenyl)-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 13 za použitia 4-(N,N-dimetyl-amino)benzaldehydu.

ESMS (m/z): 359 (M^+ + H).

P r í k l a d 24

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-2-fenyl-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 13 za použitia benzaldehydu.

ESMS (m/z): 316 (M^+ + H).

P r í k l a d 25

Príprava 2-[4-(3-dimetylamino-propoxy)fenyl]-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 13 za použitia 4-(3-dimetylamino-propoxy)benzaldehydu.

ESMS (m/z): 417 (M^+ + H).

P r í k l a d 26

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-nitrofenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 13 za použitia 4-nitrobenzaldehydu.

ESMS (m/z): 359 (M^+ + H).

P r í k l a d 27

Príprava N,N-dimetyl-4-[2-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzoyl-oxyacetamidu

Stupeň 27a

Príprava metylbenzylglykolátu

K roztoku obsahujúcemu metylbenzylglykolát (2,5 ml/32 mmolov) a trifluórmetylsulfónovú kyselinu (150 ml) v metylénchloride (10 ml) bol pridaný benzyl-2,2,2-trichlóracetimidát (7,0 ml/37 mmolov). Po niekoľkominútovom miešaní bola reakčná zmes naliata do vodného roztoku hydrouhličitanu sodného a vytrepaná s éterom. Organický extrakt bol premytý nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysušený (síran horečnatý) a zahustený za zníženého tlaku.

Po prečistení zvyšku urýchlenu chromatografiou za použitia zmesi etylacetát/hexán v gradientovom rozmedzí 9 až 17 % ako elučného činidla bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

7,34 (m., 5H), 4,62 (s., 2H), 4,11 (s., 2H), 3,78 (s., 3H).

Stupeň 27b

Príprava benzyl-N,N-dimetylglykolamidu

K dimetylamino(metyl)alumíniumchloridu (pripraveného z dimetylamín-hydrochloridu (3,4 g/42 mmolov) a trimetylalumínia (21 ml 2M roztoku/42 mmolov) v toluéne (40 ml) bol pridaný metylbenzylglykolát (3,0 g/17 mmolov). Po miešaní pri laboratórnej teplote po dobu 1,5 hodiny bola zmes naliata do 3N kyseliny chlorovodíkovej a vytrepaná s éterom. Organický extrakt bol premytý nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysušený (síran horečnatý) a zahustený za

zníženého tlaku. Zvyšok bol prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi etylacetát/hexán v gradientovom rozmedzí 9 až 50 % ako elučného činidla.

Bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny (1,2 g/37 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

7,4 - 7,1 (m., 5H), 4,61 (s., 2H), 4,18 (s., 2H), 2,98 (s., 3H).

Stupeň 27c

Príprava N,N-dimetylglykolamidu

K roztoku benzyl-N,N-dimetylglykolamidu (0,28/1,5 mmolov) v metanole (5 ml) bolo pridané 10%-né paládium na aktívnom uhlí (0,15 g) a vzniknutá zmes bola miešaná v atmosfére vodíka. Po 1,0 hodine bola reakčná zmes odfiltrovaná cez vrstvu kremeliny Celite.

Po zahustení filtrátu za zníženého tlaku bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina, ktorá bola ďalej použitá bez ďalšieho čistenia.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

4,13 (s., 2H), 3,01 (s., 3H), 2,89 (s., 3H).

Stupeň 27d

Príprava N,N-dimetyl-4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzoyl-oxyacetamidu

K roztoku 4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzoovej kyseliny (0,15 g/0,42 mmolov) (viď. príklad 9 publikovaný vyššie) v dimetylformamide (10 ml) bol pridaný karbonyldiimidazol (0,34 g/2,1 mmolov). Po miešaní reakčnej zmesi pri laboratórnej teplote po dobu 18 hodín bol pridaný N,N-dimetylglykolamid (0,43 g/4,2 mmolov) a zmes bo-

la miešaná pri teplote miestnosti ďalšie 3,0 hodiny. Potom bola reakčná zmes naliata do vody, vytrepaná s etylacetátom a odparená.

Zvyšok bol prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi metanol/chloroform v gradientovom rozmedzí 2 % a získaná v nadpise uvedená zlúčenina.

CIMS (NH_3 , m/z): 445 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

P r í k l a d 28

Príprava 2-(4-aminofenyl)-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

Zmes obsahujúca 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-nitrofenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol (2,0 g/5,6 mmolov) (viď. príklad 26 publikovaný vyššie) a 10%-né paládium na aktívnom uhlí (0,4 g) bola miešaná v atmosfére vodíka po dobu 4,0 hodín a potom prefiltrovaná cez vrstvu kremeliny Celite.

Po zahustení filtrátu bol zvyšok prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi metanol/chloroform v gradientovom rozmedzí 1 až 10 % ako elučného činidla.

Bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme svetlooranžovo sfarbenej tuhej látky (0,50 g/27 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6):

8,40 (d., 2H), 7,73 (d., 2H), 7,57 (m., 2H), 7,35 (m., 4H), 6,62 (t., 2H).

P r í k l a d 29

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metánsulfónamidfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

K suspenzii 2-(4-aminofenyl)-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu (80 mg/0,24 mmolov) (viď. príklad 28 publikovaný vyššie) a trietylamínu (0,12 ml/0,86 mmolov) v metylénchloride (5 ml) bol pridaný metánsulfonylchlorid

(55 ml/0,72 mmolov). Po miešaní reakčnej zmesi pri laboratórnej teplote po dobu 1,0 hodiny bola zmes naliata do vodného roztoku hydrouhličitanu sodného a vytrepaná s etylacetátom. Organický extrakt bol premytý nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysušený (síran horečnatý) a za zníženého tlaku zahustený.

Zvyšok bol prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi metanol/chloroform v gradientovom rozmedzí 2 až 10 % ako elučného činidla.

Bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme dohneda sfarbenej tuhej látky (35 mg/36 %).

ESMS (m/z): 409 ($M^+ + H$).

P r í k l a d 30

Príprava 4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]fenyl-sulfónamidu

Stupeň 30a

Príprava etyl-4-sulfónamidbenzoátu

Roztok 4-karboxybenzénsulfónamidu (5,0 g/0,025 mmolu) v 20%-nom etanolicom chlorovodíku (20 ml) bol zohrievaný za refluxu pod spätným chladičom po dobu 18 hodín. Po samovoľnom ochladení bol roztok zahustený za zníženého tlaku a bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

8,20 (zrejmy d., 2H), 8,0 (zrejmy d., 2H), 4,88 (š.s., 2H), 4,43 (k., 2H), 1,43 (t., 3H).

Stupeň 30b

Príprava N-metoxy-N-metyl-4-sulfónamidbenzamidu

K roztoku metoxymetylamino(metyl)aluminium-chloridu

(pripraveného z metoxymetylamín-hydrochloridu) (4,8 g/50 mmolov) a trimetylalúminia (25 ml 2M roztoku/50 mmolov) v toluéne (50 ml) bol pri 0 °C pridaný etyl-4-sulfónamidbenzoát (3,8 g/17 mmolov) a po samovoľnom zvýšení teploty na laboratórnu teplotu a miešaní po dobu 3, 0 hodín bola zmes naliata do riedkej suspenzie silikagélu (50 g) v chloroforme (200 ml). Potom bola zmes prefiltrovaná a filtrát bol za zníženého tlaku zahustený. Zvyšok bol naliaty do vody a vzniknutá tuhá látka bola prefiltrovaná, premytá vodou a za vákua vysušená.

Bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina (1,7 g/42 %).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH-d}_4$):

7,86 (d., 2H), 7,66 (d., 2H), 3,43 (s., 3H), 3,29 (s., 3H).

Stupeň 30c

Príprava 4-formylbenzénsulfónamidu

K roztoku N-metoxy-N-metyl-4-sulfónamidbenzamid (1,0 g/4,1 mmolov) v tetrahydrofuráne (25 ml) bol pri mínus 78 °C pridaný hydrid hlinitolít (6,1 ml 1M roztoku v tetrahydrofuráne/6,1 mmolov). Po miešaní pri -78 °C po dobu 30 minút bola zmes naliata do riedkej suspenzie silikagélu (50 g) v chloroforme a filtrát bol za zníženého tlaku zahustený.

Zvyšok bol prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi metanol/chloroform v gradientovom rozmedzí 2 až 10 % ako elučného činidla.

Bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bielej tuhej látky (0,12 g/16 %).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH-d}_4$):

10,3 (s., 1H), 8,02 (d., 2H), 7,95 (d., 2H).

Stupeň 30d

Príprava 4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]fenyl-sulfónamidu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 13 za použitia 4-formylbenzén-sulfónamidu.

ESMS (m/z): 395 (M^+ + H).

P r í k l a d 31

Príprava N'-kyán-N-4-[4-(fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzylguanidínu

K suspenzii 2-(4-aminometylfenyl)-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu (0,10 g/0,29 mmolov) (viď aj príklad 11 publikovaný vyššie) v metylkyanide bol pridaný difenylkyánkarbonimidát (83 mg/0,35 mmolov). Po miešaní pri laboratórnej teplote miestnosti po dobu 18,0 hodín bola vzniknutá tuhá látka odfiltrovaná a premytá metylkyanidom. Tuhá látka bola potom rozpustená v metanole nasýteným amoniakom a miešaná po dobu 72 hodín. Potom bola zmes za zníženého tlaku zahustená a zvyšok bol prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi metanol/chloroform v gradientovom rozmedzí 4 až 10 % ako elučného činidla.

V nadpise uvedená zlúčenina bola izolovaná vo forme svetložltej tuhej látky (22 mg/18 %).

Teplota topenia: 280 až 281 °C.

P r í k l a d 32

Príprava 2-[4-(metánsulfónamid)metylfenyl]-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 29 za použitia 2-(4-aminometylfenyl)-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu (viď. aj príklad 11 publikovaný vyššie).

ESMS (m/z): 423 (M^+ + H).

P r í k l a d 33

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metoxyfenyl)-5-(4-pyridyl)-
1H-imidazolu

Stupeň 33a

Príprava 1-kyán-1-(4-pyridyl)metyl-4-metoxybenzoátu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená postupom podľa Lantosa I a ďalších (J. Med. Chem., 27, 72 až 75 (1984)) použitým na prípravu 1-kyán-1-(4-pyridyl)metylbenzoátu s tým rozdielom, že bol použitý 4-metoxybenzoylchlorid.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

8,81 (d., 2H), 8,10 (d., 2H), 7,57 (d., 2H), 7,01 (d., 2H),
6,74 (s., 1H), 3,93 (s., 3H).

Stupeň 33b

Príprava 1-(4-fluórfenyl)-2-(4-pyridyl)-2-oxoetyl-4-metoxybenzoátu a 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)-2-oxoetyl-4-metoxybenzoátu

V nadpise uvedené zlúčeniny boli pripravené analogickým postupom podľa Lantosa a ďalších (J. Med. Chem., 27, 72 až 75, 1984) použitom na prípravu 1-(4-fluórfenyl)-2-(4-pyridyl)-2-oxoetyl-benzoátu a 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)-2-oxoetyl-benzoátu s tým rozdielom, že bol použitý 1-kyán-1-(4-pyridyl)metyl-4-metoxybenzoát.

$^1\text{H-NMR}$ (rýchlejšie eluujúci izomér, CDCl_3):

8,78 (d., 2H), 8,04 (m., 4H), 7,46 (d., 2H), 7,15 (zrejmy t., 2H), 6,95 (prekrývajúci s. a d., 3H), 3,87 (s., 3H).

$^1\text{H-NMR}$ (pomalšie eluujúci izomér, CDCl_3):

8,66 (d., 3H), 8,04 (m., 4H), 7,46 (d., 2H), 7,15 (zrejmy t., 2H), 6,95 (prekrývajúci s. a d., 3H), 3,87 (s., 3H).

Stupeň 33c

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metoxyfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

K roztoku obsahujúcemu zmes 1-(4-fluórfenyl)-2-(4-pyridyl)-2-oxoetyl-4-metoxy-benzoátu a 2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)-2-oxoetyl-4-metoxy-benzoátu (0,35 g/0,96 mmolov) v ľadovej kyseline octovej (7,5 ml) bol pridaný octan amónny (0,35 g/4,5 mmolov) a vzniknutá reakčná zmes bola zohrievaná za refluxu pod spätným chladičom po dobu 18,0 hodín a potom samovoľne ochladená. Po zahustení zmesi za zníženého tlaku bol zvyšok prečistený pomocou rýchlej chromatografie za použitia zmesi etylacetát/hexán v gradientovom rozmedzí 33 až 60 %.

Izolovaný materiál bol prekryštalizovaný zo zmesi metanol/metylénchlorid.

Bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme belavej tuhej látky (65 mg/20 %).

Teplota topenia: 264 až 265 °C.

P r í k l a d 34

Príprava 2-(4-amino-3-jódfenyl)-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

K roztoku 2-(4-aminofenyl)-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu (50 mg/0,15 mmolov) (viď aj príklad 28 publikovaný vyššie) v ľadovej kyseline octovej (5 ml) bol pridaný roztok chloridu jodného (24 mg/0,15 mmolov) v ľadovej kyseline octovej (1,5 ml). Vzniknutá reakčná zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote po dobu 1,0 hodiny a potom bola naliata do nasýteného vodného roztoku $N_2S_2O_5$. Pomocou 2,5N hydroxidu sodného bolo pH zmesi upravené do neutrálnej reakcie a zmes bola vytrepaná s etylacetátom. Organický extrakt bol za zníženého tlaku zahustený a zvyšok bol prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi

metanol/chloroform v gradientovom rozmedzí 2 až 10 % ako elučného činidla.

Izolovaný materiál bol prekryštalizovaný zo zmesi éter/hexán a bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

8,42 (d., 2H), 8,18 (d., 1H), 7,68 (dd., 2H), 7,42 (m., 4H), 7,09 (t., 2H), 6,77 (d., 1H).

P r í k l a d 35

Príprava N-benzyl-N-metyl-4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzamidu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 21 za použitia benzylmetylaminodimetylalumínia a metyl-4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzoátu (viď aj príklad 18 publikovaný vyššie).

Teplota topenia: 233 až 234 °C.

P r í k l a d 36

Príprava 2-[4-(N-benzyl-N-metyl)aminometylfenyl]-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 11 za použitia N-benzyl-N-metyl-4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzamidu (viď aj príklad 35 publikovaný vyššie).

ESMS (m/z): 449 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

P r í k l a d 37a

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-N-1-hydroxy-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-chinolyl)-1H-imidazolu

Stupeň 37a - a)

Príprava 4-fluór-2-(4-chinolyl)acetofenónu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 10, stupeň b) za použitia 4-metylchinolínu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

8,87 (d., 1H), 8,10 (m., 3H), 7,88 (d., 1H), 7,74 (š.t., 1H), 7,57 (š.t., 1H), 7,20 (m., 3H), 4,73 (s., 2H).

Stupeň 37a - b)

Príprava 4-fluór-2-hydroxyimín-2-(4-chinolyl)acetofenónu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 10, stupeň c) za použitia 4-fluór-2-(4-chinolyl)acetofenónu.

Stupeň 37a - c)

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-N-1-hydroxy-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-chinolyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 10, stupeň d) za použitia 4-fluór-2-hydroxyimín-2-(4-chinolyl)acetofenónu a 4-(metyltio)benzaldehydu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

8,03 (m., 1H), 7,80 (š.d., 2H), 7,52 (d., 1H), 7,40 - 7,10 (m., 5H), 6,81 (š.m., 3H), 6,61 (zrejmy t., 2H), 2,48 (s., 3H).

P r í k l a d 37b

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-chinolyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 1, za použitia 4-(4-fluórfenyl)-N-1-hydroxy-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-chinolyl)-imidazolu.

ESMS (m/z): 412 ($M^+ + H$).

P r í k l a d 38

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metylsulfinylfenyl)-5-(4-chinolyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 20, za použitia 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-chinolyl)-1H-imidazolu.

ESMS (m/z): 428 ($M^+ + H$).

P r í k l a d 39

Príprava 4-(3-chlórfenyl)-2-(4-metylsulfinylfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 20, za použitia 4-(3-chlórfenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu (viď. aj príklad 40 uvedený ďalej).

ESMS (m/z): 394 ($M^+ + H$).

P r í k l a d 40a

Príprava 4-(3-chlórfenyl)-N-1-hydroxy-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

Stupeň 40a - a)

Príprava 3-chlór-N-metoxi-N-metylbenzamidu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým

postupom opísaným v príklade 10 (a), za použitia 3-chlórbenzoylchloridu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

7,69 (š.s., 1H), 7,58 (š.d., 1H), 7,42 (š.d., 1H), 7,31 (dd., 1H), 3,55 (s., 3H), 3,34 (s., 3H).

Stupeň 40a - b)

Príprava 3-chlór-2-(4-pyridyl)acetofenónu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 10 (b), za použitia 4-pikolínu a 3-chlór-4-metoxi-N-metylbenzénamidu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

8,60 (d., 2H), 8,00 (š.s., 1H), 7,89 (š.d., 1H), 7,60 (š.d., 1H), 7,45 (t., 1H), 7,21 (d., 2H), 4,27 (s., 2H).

Stupeň 40a - c)

Príprava 3-chlór-2-hydroxyimín-2-(4-pyridyl)acetofenónu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 10 (c), za použitia a 3-chlór-2-(4-pyridyl)acetofenónu.

Stupeň 40a - d)

Príprava 4-(3-chlórfenyl)-N-1-hydroxy-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 10 (d), za použitia 3-chlór-2-hydroxyimín-2-(4-pyridyl)acetofenónu a 4-metyltiobenzaldehydu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

8,04 (d., 2H), 7,70 (d., 2H), 7,21 - 6,91 (m., 8H), 2,47 (s., 3H).

P r í k l a d 40b

Príprava 4-(3-chlórfenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 1, za použitia 4-(3-chlórfenyl)-N-1-hydroxy-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu. ESMS (m/z): 378 ($M^+ + H$).

P r í k l a d 41

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-formamidmetylfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

K 20 ml acetanhydridu bola pridaná kyselina mravčia (10 ml) a táto zmes bola zohrievaná na 50 °C po dobu 15 minút. Potom bol pridaný 2-(4-aminometylfenyl)-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol (0,25 g/0,73 mmolu) (viď. aj príklad 11) a vzniknutá reakčná zmes bola zohrievaná na 50 °C po dobu 2,0 hodiny. Potom bolo rozpúšťadlo odparené a zvyšok bol prečistený urýchlenou chromatografiou za použitia zmesi metanol/chloroform v gradientovom rozmedzí 4 až 10 % ako elučného činidla.

V nadpise uvedená zlúčenina bola izolovaná vo forme nahnedlej tuhej látky (0,15 g/55 %).

ESMS (m/z): 373 ($M^+ + H$).

P r í k l a d 42

Príprava 4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzhydroxamovej kyseliny

K roztoku O-benzyl-4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzhydroxamovej kyseliny (0,10 g/0,22 mmol) (viď. príklad 43 uvedený ďalej) v etanole (10 ml) bolo pridané 10%-né paládium na aktívnom uhlí. Po miešaní

v atmosfére vodíka po dobu 18 hodín bola reakčná zmes pre-filtrovaná cez celit a tuhé zachytené látky boli premyté s etanolom.

Spojené filtráty boli odparené a zvyšok bol prekryštalizovaný z 2-propanolu a bola získaná v nadpise uvedená látka (0,040 g/50 %).

ESMS (m/z): 375 ($M^+ + H$).

P r í k l a d 43

Príprava O-benzyl-4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzhydroxamovej kyseliny

Za stáleho miešania bol k suspenzii O-benzyl-hydroxylamín-hydrochloridu (1,2 g/7,8 mmolov) v toluéne (20 ml) pridaný pri 0 °C trimetylalumínium (2M roztok v toluéne, 3,9 ml/7,8 mmolov). Po zohriatí na laboratórnu teplotu bola reakčná zmes ďalej miešaná pri uvedenej teplote po dobu 1,0 hodiny. Potom bol pridaný etyl-4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzoát (1,0 g/2,6 mmolov) (viď aj príklad 14 publikovaný vyššie) a reakčná zmes bola zohrievaná za refluxu pod spätným chladičom po dobu 3,0 hodín. Po ochladení bola naliata do 10% zmesi metanol/chloroform obsahujúcej silikagél. Tuhé zrazeniny boli odfiltrované a premyté 10% zmesou metanol/chloroform. Spojené premývacie činidlo bolo odparené a zvyšok bol prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi metanol/chloroform v gradientovom rozmedzí 1 až 10 % ako elučného činidla. Po mechanickom rozotretí s éterom a vybratí bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bielej tuhej látky (0,25 g/21 %).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH-d}_4$):

8,16 (d., 2H), 7,77 (d., 2H), 7,53 (d., 2H), 7,23 (m., 5H), 7,10 (m., 4H), 6,88 (t., 2H).

P r í k l a d 44

Príprava 4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzamid-oxímu

K zmesi 2-(4-kyánfenyl)-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu (3,0 g/8,7 mmolov) (viď. aj príklad 1 publikovaný vyššie) a uhličitanu draselného (2,4 g/17 mmolov) v etanole (120 ml) a vody (6,0 ml) bol pridaný hydroxylamín-hydrochlorid (1,2 g/17 mmolov). Reakčná zmes bola po 24 hodinovom zohrievaní za refluxu pod spätným chladičom naliata do vody a vzniknutá zrazenina bola izolovaná, premytá vodou a vysušená na vzduchu. Surový produkt bol rozpustený v acetóne, bol pridaný silikagél a rozpúšťadlo bolo odparené. Silikagél obsahujúci produkt bol nanesený na vrchol stĺpca rýchlej chromatografie a stĺpec bol eluovaný zmesou metanol/chloroform v gradientovom rozmedzí 2 až 10 %, ako elučného činidla.

Bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bielej tuhej látky (3,0 g/91 %).

ESMS (m/z): 374 ($M^+ + H$).

P r í k l a d 45

Príprava N"-metyl-N'-kyán-N-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzylguanidínu

K suspenzii 2-(4-aminometylfenyl)-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu (2,5 g/7,3 mmolov) (viď. aj príklad 11 publikovaný vyššie) v metylkyanide (250 ml) bol pridaný difenylkyánkarboimidát (8,8 g/7,3 mmolov). Vzniknutá reakčná zmes bola potom pri laboratórnej teplote miešaná po dobu 18 hodín a tuhá látka, ktorá sa vyzrážala, bola odfiltrovaná a premytá metylkyanidom (2,1 g/59 %).

Bez ďalšieho čistenia bol zmienený materiál vnesený do metanolu (100 ml) nasýtenom metylamínom. Potom bola reakčná nádoba uzavretá a reakčná zmes bola miešaná pri laboratórnej

teplote po dobu 18,0 hodín. Rozpúšťadlo a prebytok metylamínu boli odparené a zvyšok po rozotretí s éterom a vybratí poskytol hnedo sfarbenú tuhú látku, ktorá bola ďalej prečistená rýchlou chromatografiou za použitia zmesi metanol/chloroform v gradientovom rozmedzí od 4 do 10 %, ako elučného činidla.

Bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme hnej tuhej látky (0,33 g/78 %).

CIMS (NH_3 , m/z): 426 ($M^+ + H$).

P r í k l a d 46a

Príprava N-1-hydroxy-4-(3-metoxyfenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

Stupeň 46a - a)

Príprava 3-metoxy-N-metoxy-N-metylbenzamidú

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 10, stupeň a) za použitia m-anizoylchloridu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

7,27 (m., 3H), 7,01 (m., 1H), 3,82 (s., 3H), 3,57 (s., 3H), 3,36 (s., 3H).

Stupeň 46a - b)

Príprava 3-metoxy-2-(4-pyridyl)-acetofenónu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 10, stupeň b) za použitia 3-metoxy-N-metoxy-N-metylbenzamidú.

ESMS (m/z): 228,2 ($M^+ + H$).

Stupeň 46a - c)

Príprava 2-hydroxyimín-3-metox-2-(4-pyridyl)-acetofenónu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 10, stupeň c) za použitia 3-metox-2-(4-pyridyl)acetofenónu.

Stupeň 46a - d)

Príprava N-1-hydroxy-4-(3-metoxifenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 10, stupeň d) za použitia 2-hydroxyimín-3-metox-2-(4-pyridyl)-acetofenónu a 4-(metyltio)benzaldehydu.

ESMS (m/z): 390 (M^+ + H).

P r í k l a d 46b

Príprava 4-(3-metoxifenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 1 za použitia N-1-hydroxy-4-(3-metoxifenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

Teplota topenia: 215,0 až 216,0 °C

P r í k l a d 47

Príprava 4-(3-metoxifenyl)-2-(4-metylsulfinylfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 38 za použitia 4-(3-metoxifenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu (vid'. aj

príklad 46 publikovaný vyššie).

Teplota topenia: 167 až 168,5 °C

P r í k l a d 48

Príprava morfolín-4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzamidú

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 21 za použitia dimetylamino-(morfolín)alumíniumchloridu a etyl-4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzoátu (viď. aj príklad 14 publikovaný vyššie).

ESMS (m/z): 429 ($M^+ + H$).

P r í k l a d 49

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-5-[4-(2-metylpyridyl)]-2-(4-metyltiofenyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 13 za použitia 4-(4-fluórfenyl)-1-hydroxy-5-[4-(2-metylpyridyl)]-2-(4-metyltiofenyl)-imidazolu (viď. aj príklad 66 publikovaný ďalej).

ESMS (m/z): 376,2 ($M^+ + H$).

P r í k l a d 50

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-5-[4-(2-metylpyridyl)]-2-(4-metylsulfinylfenyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 20 za použitia 4-(4-fluórfenyl)-5-[4-(2-metylpyridyl)]-2-(4-metyltiofenyl)-imidazolu (viď. aj príklad 49 publikovaný vyššie).

ESMS (m/z): 392,2 ($M^+ + H$).

P r í k l a d 51a

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-N-1-hydroxy-5-(4-pyrimidinyl)-imidazolu

Stupeň 51a - a)

Príprava 4-fluór-2-(4-pyrimidinyl)-acetofenónu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 10, stupeň b) za použitia 4-metylpyrimidínu.

Stupeň 51a - b)

Príprava 4-fluór-2-hydroxyimín-2-(4-pyrimidinyl)-acetofenónu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 10, stupeň c) za použitia 4-fluór-2-(4-pyrimidinyl)acetofenónu.

Stupeň 51a - c)

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-N-1-hydroxy-5-(4-pyrimidinyl)-izmidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 10, stupeň d) za použitia 4-fluórfenyl-2-hydroxyimín-2-(4-pyrimidinyl)acetofenónu.

P r í k l a d 51b

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyrimidinyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 1 za použitia 4-(4-fluórfenyl)-

N-1-hydroxy-5-(4-pyrimidinyl)imidazolu.

CIMS (NH_3 , m/z): 363 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

P r í k l a d 52

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metylsulfinylfenyl)-5-(4-pyrimidinyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 20 za použitia 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyrimidinyl)imidazolu.

CIMS (NH_3 , m/z): 379 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

P r í k l a d 53

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metylsulfonylfenyl)-5-(4-pyrimidinyl)-1H-imidazolu

K roztoku 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyrimidinyl)-1H-imidazolu (0,10 g/0,28 mmolov) (viď aj príklad 51 publikovaný vyššie) bola pridaná kyselina 3-chlórperbenzoová (50%/0,5 g/0,42 mmolov). Vzniknutá reakčná zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote po dobu 72,0 hodín, potom rozpúšťadlo odparené a zvyšok bol vytrepaný medzi etylacetát a 2,5N hydroxid sodný. Organická fáza bola premytá solankou, vysušená síranom horečnatým a odparená.

Po rozotretí s etylacetátom a vybratí bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bielej tuhej látky (0,50 g/46 %).

CIMS (NH_3 , m/z): 395 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

P r í k l a d 54

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-morfolínmetylfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým

postupom opísaným v príklade 11 za použitia morfolín-4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzamidú.

Teplota topenia: 242 až 245 °C.

P r í k l a d 55

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-hydroxymetyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

K suspenzii etyl-4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzoátu (1,0 g/2,6 mmolov) (viď aj príklad 14 publikovaný vyššie) v tetrahydrofuráne (25 ml) bol pridaný hydrid hlinitolítový (1M roztok v tetrahydrofuráne, 7,8 ml/7,8 mmolov). Potom bola reakčná zmes miešaná pri laboratórnej teplote po dobu 0,5 hodiny, naliata do 2,5N hydroxidu sodného a vytrepaná 3x so zmesou etylacetát/metylénchlorid (2:1). Spojené extrakty boli premyté soľankou, vysušené síranom horečnatým a odparené.

Bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bielej tuhej látky (0,5 g/54 %).

P r í k l a d 56

Príprava 4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]-benzaldehydu

K suspenzii 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-hydroxymetyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu (0,40 g/1,2 mmolov) (viď. aj príklad 66 publikovaný nižšie) v metylénchloride (40 ml) bol pridaný pri laboratórnej teplote pyridínium chlórchromat (0,30 g/1,4 mmolov). Vzniknutá reakčná zmes bola pri uvedenej teplote miešaná po dobu 2,0 hodiny a potom prefiltrovaná cez vrstvu silikagélu za použitia zmesi 2% metylalkohol/chloroform a filtrát bol odparený.

Zvyšok bol prečistený rýchlou chromatografiou za použitia 4% metylalkoholu/chloroformu ako elučného činidla.

Po prekryštalizovaní zo zmesi metylénchlorid/metanol bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bielej tuhej látky (0,30 g/7,3 %).

P r í k l a d 57

Príprava 4-(2-metoxyfenyl)-2-(4-metylsulfinylfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 20 za použitia 4-(2-metoxyfenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu (viď. príklad 58 uvedený ďalej).

CIMS (NH_3 , m/z): 390 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

P r í k l a d 58a

Príprava N-1-hydroxy-4-(2-metoxyfenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

Stupeň 58a - a)

Príprava 2-metoxy-N-metoxy-N-metylbenzamidu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 10, stupeň a) za použitia o-anizoylchloridu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

7,36 (m., 3H), 6,98 (dd., 1H), 3,84 (s., 3H), 3,56 (š.s., 3H), 3,32 (š.s., 3H).

Stupeň 58a - b)

Príprava 2-metoxy-2-(4-pyridyl)-acetofenónu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 10, stupeň b) za použitia

2-metoxy-N-metoxy-N-metylbenzamidu.

Stupeň 58a - c)

Príprava 2-hydroxyimín-2-metoxy-2-(4-pyridyl)-acetofenónu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 10, stupeň c) za použitia 2-metoxy-2-(4-pyridyl)-acetofenónu.

Stupeň 58a - d)

Príprava N-1-hydroxy-4-(2-metoxyfenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 10, stupeň d) za použitia 2-hydroxyimín-2-metoxy-2-(4-pyridyl)-acetofenónu a 4-(metyltio)benzaldehydu.

ESMS (m/z): 390,0 ($M^+ + H$).

P r í k l a d 58b

Príprava 4-(2-metoxyfenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 1 za použitia N-1-hydroxy-4-(2-metoxyfenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

CIMS (NH_3 , m/z): 374,2 ($M^+ + H$).

P r í k l a d 59

Príprava 3-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]-fenyl-5-metyl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazolu

Roztok 4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-

yl]benzamidoxímu (0,50 g/1,3 mmolov) (vid'. aj príklad 44 publikovaný vyššie) a acetaldehydu (25 ml) v etanole (100 ml) a vody (100 ml) bol miešaný pri laboratórnej teplote po dobu 7 dní. Potom bolo rozpúšťadlo odparené a zvyšok bol prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi chloroform/metanol v gradientovom rozmedzí 2 až 4 % ako elučného činidla.

Po prekryštalizovaní z etylacetátu bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme žltej tuhej látky (0,11 g/21 %).

CIMS (NH_3 , m/z): 400 ($M^+ + H$).

P r í k l a d 60

Príprava 3-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]-fenyl-5-metyl-1,2,4-oxadiazolu

K roztoku 4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzamidoxímu (0,10 g/0,27 mmolov) (vid'. aj príklad 44 publikovaný vyššie) v pyridíne (10 ml) bol pri laboratórnej teplote pridaný acetanhydrid (1,0 ml). Potom bola reakčná zmes pri uvedenej teplote miešaná po dobu 18,0 hodín a potom naliata do vody. Vzniknutá zrazenina bola izolovaná, premytá vodou. Vzniknutá zrazenina bola izolovaná, premytá vodou a za vákua vysušená. Surový o-acylamidoxím bol bez ďalšieho čistenia rozpustený v kyseline octovej (5 ml) a zohrievaný za refluxu pod spätným chladičom po dobu 3,0 hodín. Potom bolo rozpúšťadlo odparené, bola pridaná voda a zmes bola zneutralizovaná pomocou vodného hydrouhličitanu sodného. Zrazenina bola izolovaná, premytá vodou a po vysušení na vzduchu bola prečistená pomocou rýchlej chromatografie za použitia 4% metanolu/chloroformu ako elučného činidla.

Po rozotretí v éteri a vybratí bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bielej tuhej látky (0,030 g/ 28 %).

CIMS (NH_3 , m/z): 398 ($M^+ + H$).

P r í k l a d 61

Príprava 4-(3-aminofenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

Roztok 0,161 g (0,41 mmolov) 2-(4-metyltiofenyl)-4-(3-nitrofenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu (viď. aj príklad 62 uvedený ďalej) v 3,4 ml HOAc/H₂O (1:1) reagoval s 1,81 ml (2,87 mmolov) 20%-ného vodného roztoku chloridu titanitého (III), pridaného jednorázovo. Reakčná zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote po dobu 20 minút a potom zalkalizovaná pomocou 10%-ného hydroxidu sodného. Vodná zmes bola vytrepaná zmesou metylénchlorid/metanol (95:5) a organické extrakty boli premyté vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Po odparení rozpúšťadiel za vákua bola získaná žltá tuhá látka, ktorá bola prefiltrovaná cez vrstvu silikagélu za použitia zmesi chloroform/metanol (90:10) ako elučného činidla.

V nadpise uvedená zlúčenina bola izolovaná vo forme žltej tuhej látky (0,129 g/78 %).
CIMS (NH₃, m/z): 359,1 (M⁺+ H).

P r í k l a d 62a

Príprava N-1-hydroxy-2-(4-metyltiofenyl)-4-(3-nitrofenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu

Stupeň 62a - a)

Príprava 1-(3-nitrofenyl)-2-(4-pyridyl)etanolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 10, stupeň b) za použitia 3-nitrobenzaldehydu.

¹H-NMR (CDCl₃):

8,41 (d., 2H), 8,23 (s., 1H), 8,15 (d., 1H), 7,67 (d., 1H), 7,54 (t., 1H), 7,19 (d., 2H), 5,05 (t., 1H), 4,41 (s., 2H).

Stupeň 62a - b)

Príprava 1-(3-nitrofenyl)-2-(4-pyridyl)acetofenónu

K roztoku 1,0 ml (14,3 mmolov) dimetylsulfoxidu v 55 ml vysušeného metylénchloridu bolo pridaných 1,82 ml (12,9 mmolov) anhydridu kyseliny trifluóroctovej za chladenia na -78 °C. Reakčná zmes bola miešaná po dobu 30 minút a potom bol po kvapkách pridaný roztok 1-(3-nitrofenyl)-2-(4-pyridyl)-etanolu (1,09 g/4,46 mmolov) v dimetylsulfoxide/metylénchloride (3/11 ml). Spomínaná zmes bola pri -78 °C miešaná po dobu 2,0 hodín a potom bol pridaný po kvapkách trietylamín (4,1 ml/29,4 mmolov). Potom bol ľadový kúpeľ odstavený a zmes bola zahriata na laboratórnu teplotu. Reakčná zmes bola potom naliata do nasýteného roztoku chloridu amónneho a vytrepaná s metylénchloridom. Organické extrakty boli premyté nasýteným roztokom chloridu amónneho a nasýteným roztokom chloridu sodného a potom vysušené síranom horečnatým. Po odstránení rozpúšťadla za vákua bola získaná červeno sfarbená olejovitá kvapalina, ktorá bola prečistená pomocou rýchlej chromatografie za použitia zmesi metanol/chloroform v gradientovom rozmedzí 0 až 3 % ako elučného činidla.

V nadpise uvedená zlúčenina bola izolovaná vo forme oranžovej olejovitej kvapaliny (0,65 g/60 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

8,83 (s., 1H), 8,60 (d., 2H), 8,46 (d., 1H), 8,32 (d., 1H), 7,72 (t., 1H), 7,23 (d., 2H), 4,38 (s., 2H).

Stupeň 62a - c)

Príprava 2-hydroxyimín-1-(3-nitrofenyl)-2-(4-pyridyl)-acetofenónu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 10, stupeň c) za použitia 1-(3-nitrofenyl)-2-(4-pyridyl)acetofenónu.

Stupeň 62a - d)

Príprava N-1-hydroxy-2-(4-metyltiofenyl)-4-(3-nitrofenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 10, stupeň d) za použitia 2-hydroxyimín-1-(3-nitrofenyl)-2-(4-pyridyl)acetofenónu a 4-(metyltio)benzaldehydu.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH-d}_4$):

8,55 (d., 2H), 8,43 (m., 1H), 8,15 (dd., 1H), 8,06 (d., 2H), 7,78 (d., 1H), 7,51 (m., 1H), 7,45 (d., 2H), 7,32 (m., 2H), 2,57 (s., 3H).

P r í k l a d 62b

Príprava 2-(4-metyltiofenyl)-4-(3-nitrofenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 1 za použitia N-1-hydroxy-2-(4-metyltiofenyl)-4-(3-nitrofenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu.

CIMS (NH_3 , m/z): 389,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

P r í k l a d 63

Príprava 4-(3-metánsulfónamidfenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 29 za použitia 4-(3-aminofenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)imidazolu (vid'. aj príklad 61 publikovaný vyššie).

ESMS (m/z): 437,0 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

P r í k l a d 64

Príprava 3-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]fenyl-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-onu

K zmesi 4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzamidoxímu (0,25 g/0,67 mmolov) (viď aj príklad 44 publikovaný vyššie) v metylénchloride (5,0 ml) a trietylamínu (0,19 ml/1,3 mmolov) bol pridaný pri laboratórnej teplote etylchlórformiát (0,076 ml/0,80 mmolov). Po 0,5 hodine stá-tia pri uvedenej teplote bola reakčná zmes naliata do vody, vytrepaná 4x metylénchloridom a raz 10% zmesou metanol/chloroform. Zvyšok bol prečistený rýchlou chromatog-rafiou za použitia zmesi metanol/chloroform v gradientovom rozmedzí 2 až 4 % ako elučného činidla. Po mechanickom ro-zotrení s éterom a vybraní bola získaná biela tuhá látka (0,22 g/73 %).

Časť tejto zlúčeniny (0,10 g/0,22 mmolov) bola rozpus-tená v kyseline octovej (2,5 ml) a zohrievaná za refluxu pod spätným chladičom po dobu 18,0 hodín. Potom bola reakčná zmes naliata do vody a zneutralizovaná koncentrovanou čpav-kovou vodou, vytrepaná s etylacetátom a odparená.

Zvyšok bol mierne rozmiešaný s vychladnutým etylacetá-tom a vybratý.

Bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme žltej tuhej látky (0,020 g/23 %).

CIMS (NH_3 , m/z): 400 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

P r í k l a d 65

Príprava 4-(3-acetamidfenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyri-dyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom, opísaným v príklade 6 za použitia 4-(3-aminofe-nyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu (viď aj príklad 61 publikovaný vyššie).

ESMS (m/z): 401 ($M^+ + H$).

P r í k l a d 66

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-1-N-hydroxy-5-[4-(2-metyl-pyridyl)]-2-(4-metyltiofenyl)imidazolu

Stupeň 66a

Príprava kyseliny 2-metylizonikotínovej

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená za použitia postupu opísaného v časopise Liebigs Ann. Chem. 613,153, 1958).

ESMS (m/z): 138,0 ($M^+ + H$).

Stupeň 66b

Príprava metyl-2-metylizonikotínátu

K ľadom vychladnutej suspenzii 1,32 g (9,62 mmolov) kyseliny 2-metylizonikotínovej v 20 ml metanolu bolo pridaných 1,47 ml (20,2 mmolov) tionylchloridu. Po odstavení ľadového kúpeľa bola reakčná zmes miešaná pri laboratórnej teplote. Po 22,0 hodinách bol metanol odparený a zvyšok bol vybratý vodou. Vodná zmes bola zneutralizovaná nasýteným roztokom hydrouhličitanu sodného a potom vytrepaná s éterom. Organické extrakty boli premyté nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušené síranom horečnatým a potom prefiltrované cez vrstvu celitu.

Po odparení rozpúšťadla za vákua bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme žltej kvapaliny (0,89 g/61 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

d., 8,66 (d., 1H), 7,72 (s., 1H), 7,64 (d., 1H), 3,98 (s., 3H), 2,64 (s., 3H).

Stupeň 66c

Príprava metyl-4-fluórfenylacetátu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 66, stupeň b) za použitia kyseliny 4-fluórfenyloctovej.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

7,25 (dd., 2H), 7,02 (t., 2H), 3,71 (s., 3H), 3,61 (s., 2H).

Stupeň 66d

Príprava 2-(4-fluórfenyl)-1-[2-metyl-(4-pyridyl)]etanolu

K čerstvo pripravenému roztoku metoxidu sodného (3M v metanole) bol pridaný roztok metyl-2-metylizonikotínátu (6,81 g/45,1 mmolov) v metanole (10 ml) a potom po kvapkách roztok metyl-4-fluórfenylacetátu (8,34 g/49,6 mmolov) v metanole (10 ml). Potom bol metanol oddestilovaný a reakčná zmes bola zohrievaná na 95 °C. Po 17,5 hodinách bol tuhý zvyšok ochladený, bola pridaná koncentrovaná kyselina chlorovodíková (15 ml) a zmes bola zohrievaná za refluxu pod spätným chladičom. Po 4,0 hodinách bola zmes ochladená a zriedená vodou. Vodný roztok bol premytý éterom a potom bolo upravené pH najskôr na 5,0 pomocou 1N hydroxidu sodného a potom na 8,0 nasýteným roztokom hydrouhličitanu sodného. Alkalický vodný roztok bol vytrepaný s etylacetátom a etylacetátový extrakt bol premytý nasýteným roztokom chloridu sodného a vysušený síranom horečnatým.

Po odparení rozpúšťadla za vákua bola získaná červeno sfarbená olejovitá kvapalina, ktorá bola prečistená stĺpcovou chromatografiou za použitia zmesi metanol/chloroform v gradientovom rozmedzí 0 až 3 % ako elučného činidla.

V nadpise uvedená zlúčenina bola izolovaná vo forme červenej olejovitej kvapaliny (1,5 g/15 %).

Stupeň 66e

Príprava 2-(4-fluórfenyl)-2-hydroxyimín-1-[2-metyl-(4-pyridyl)]etanolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom, opísaným v príklade 10, stupeň c) za použitia 2-(4-fluórfenyl)-1-[2-metyl-(4-pyridyl)]etanolu.

ESMS (m/z): 259 ($M^+ + H$).

Stupeň 66f

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-1-hydroxy-5-[4-(2-metylpyridyl)]-2-(4-metyltiofenyl)imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom, opísaným v príklade 10, stupeň d) za použitia 2-(4-fluórfenyl)-2-hydroxyimín-1-[2-metyl-(4-pyridyl)]-etanolu a 4-(metyltio)benzaldehydu.

ESMS (m/z): 392 ($M^+ + H$).

P r í k l a d 67

Príprava 3-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]fenyl-5,5-dimetyl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazolu

K roztoku 4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1-H-imidazol-2-yl]benzamidoxímu (0,25 g/0,67 mmolov) (vid' aj príklad 44 publikovaný vyššie) v acetóne (10 ml) bol pridaný pyridinium trifluóracetát (0,39 g/2,0 mmolov). Vzniknutá reakčná zmes bola zahrievaná za refluxu pod spätným chladičom po dobu 18,0 hodín a potom naliata do nasýteného vodného roztoku hydrouhličitanu sodného. Po vytrepaní s etylacetátom bola organická fáza odparená a zvyšok bol prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi metanol/chloroform v gradientovom rozmedzí 2 až 10 % ako elučného činidla.

Bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bie-

lej tuhej látky (0,12 g/43 %).

CIMS (NH_3 , m/z): 414 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

P r í k l a d 68

Príprava N-hydroxy-N-[1-[4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]fenyl]etyl]močoviny

Stupeň 68a

Príprava α -metyl-4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzylalkoholu

K zmesi 2-(4-kyánfenyl)-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu (1,0 g/2,9 mmolov) (viď aj príklad 1 publikovaný vyššie) bol pridaný metylmagnézium bromid (3M v éteri/4,0 ml/12 mmolov) pri laboratórnej teplote a vzniknutá reakčná zmes bola zohrievaná za refluxu pod spätným chladičom po dobu 1,0 hodiny, potom naliata do nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho a vytrepaná s tetrahydrofuránom. Organická fáza bola odparená a zvyšok bol rozpustený v metanole (20 ml) a bol pridaný tetrahydroboritan sodný (1,0 g/26 mmolov). Po pol hodine, keď reakčná zmes bola ponechaná v kľude pri teplote miestnosti, bolo rozpúšťadlo odparené a zvyšok bol prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi metanol/chloroform v gradientovom rozmedzí 1 až 10 % ako elučného činidla.

Bola získaná z nadpise uvedená zlúčenina vo forme bielej tuhej látky (0,26 g/25 %).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH-d}_4$):

8,37 (d., 2H), 7,79 (d., 2H), 7,4 až 7,2 (m., 6H), 6,99 (t., 3H), 4,76 (k., 1H), 1,35 (d., 3H).

Stupeň 68b

Príprava N-hydroxy-N-[1-[4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]fenyl]etyl]močoviny

K zmesi α -metyl-4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]benzylalkoholu (0,25 g/0,70 mmolov), trifenylfosfínu (P(Ph)_3) (0,46 g/1,75 mmolov) a N,O-bis(benzyloxykarbonyl)hydroxylamínu (0,48 g/1,75 mmolov) v tetrahydrofuráne (15 ml) bol pridaný DEAD t.j. dietylazodikarboxylát (0,28 ml/1,74 mmolov) pri laboratórnej teplote a vzniknutá zmes bola potom pri uvedenej teplote miešaná po dobu 3,0 hodín. Po odparení rozpúšťadla bol zvyšok čiastočne prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi 1% metanol/chloroform ako elučného činidla. Potom bol k získanej látke pridaný metanol (25 ml) a zmes bola ochladená na -78°C a pri tejto teplote bola zmes prebublávaná amoniakom po dobu 15 minút. Potom bola reakčná zmes pomaly vyhriata na laboratórnu teplotu, uzavretá a miešaná pri laboratórnej miestnosti počas 2 dní. Po odparení rozpúšťadla bol zvyšok prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi metanol/chloroform v gradientovom rozmedzí od 1 až 10 % ako elučného činidla.

V nadpise uvedená zlúčenina bola získaná vo forme belavej tuhej látky (0,43 g/14 %).

FABMS (m/z): 418 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

P r í k l a d 69

Príprava N-hydroxy-N-[4-[4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl]fenyl]metylmočoviny

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 68 za použitia 3-(4-fluórfenyl)-2-(4-hydroxymetyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu.

FABMS (m/z): 418 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

P r í k l a d 70

Príprava 4-(3-metyltiofenyl)-2-(4-morfolínmetylfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

Stupeň 70a

Príprava 3-metyltiobenzaldehydu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným Campbellom J. R. v časopise J. Org. Chem. 27, 2207, 1962).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

9,95 (s., 1H), 7,72 (s., 1H), 7,61 (d., 1H), 7,45 (m., 2H), 2,53 (s., 3H).

Stupeň 70b

Príprava 1-(3-metyltiofenyl)-2-(pyridyl)etanolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 10, stupeň b) za použitia 3-(metyltio)benzaldehydu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

8,33 (d., 2H), 7,0 až 7,5 (m., 6H), 4,87 (m., 1H), 2,96 (m., 2H), 2,45 (s., 3H).

Stupeň 70c

Príprava 1-(3-metyltiofenyl)-2-(pyridyl)etándiolu

K roztoku 1-(3-metyltiofenyl)-2-(pyridyl)etanolu (2,5 g/10,2 mmolov) v metylénchloride (150 ml) bola pridaná zmes celitu (4,4 g) a pyridínium dichromatu (4,4 g/20,4 mmolov) a vzniknutá reakčná zmes bola miešaná po dobu 12,0 hodín a potom prefiltrovaná cez celit. Po odstránení rozpúšťadla za vákua bol zvyšok prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi etylacetát/hexán v gradientovom rozmedzí 40 až 50 % ako elučného činidla.

Bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina (144 mg/5,5 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

8,88 (š.d., 2H), 7,85 (s., 1H), 7,78 (d., 2H), 7,67 (d., 1H), 7,56 (d., 1H), 7,44 (t., 1H), 2,55 (s., 3H).

Stupeň 70d

Príprava 4-morfolínmetylbenzaldehyd dietylacetálu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným Borchom R. F., Bernsteinom M. D. a Durstom H. D. v časopise J. Amer. Chem. Soc. 93, 2897, 1971) za použitia dietylacetálu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

7,41 (d., 2H), 7,32 (d., 2H), 5,48 (s., 1H), 3,3 až 3,8 (m., 10H), 2,43 (š.s., 4H), 1,25 (t., 6H).

Stupeň 70e

Príprava 4-(3-metyltiofenyl)-2-(4-morfolínmetylfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 13 za použitia 1-(3-metyltiofenyl)-2-(4-pyridyl)etándiolu a 4-morfolínmetylbenzaldehyddietylacetálu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

8,47 (d., 2H), 8,02 (d., 2H), 7,3 až 7,9 (m., 8H), 3,72 (t., 4H), 3,54 (s., 2H), 2,44 (š.s., 4H), 2,38 (s., 3H).

P r í k l a d 71

Príprava 4-(3-metylsulfinylfenyl)-2-(4-morfolínmetylfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 20 za použitia 4-(3-metyltiofenyl)-2-(4-morfolínmetylfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

(viď. aj príklad 70 publikovaný vyššie).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

8,38 (d., 2H), 7,92 (d., 2H), 7,1 až 7,6 (m., 8H), 3,76 (t., 4H), 3,59 (s., 2H), 2,73 (s., 3H), 2,52 (š.s., 4H).

P r í k l a d 72

Príprava 4-(3-metylsulfónamidfenyl)-2-(4-metylsulfinyl-fenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 20 za použitia 4-(3-metylsulfónamidfenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu (viď. aj príklad 63 publikovaný vyššie).

CIMS (NH_3 , m/z): 453,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

P r í k l a d 73

Príprava 2-(4-etyltiofenyl)-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 13 za použitia 4-etyltiobenzaldehydu.

Teplota topenia: 203 až 205 °C.

P r í k l a d 74

Príprava 2-(4-etylsulfinylfenyl)-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 20 za použitia 2-(4-etyltiofenyl)-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu (viď. aj príklad 73 publikovaný vyššie).

Teplota topenia: 240 °C.

P r í k l a d 75

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-2-[4-(4-metyl-1-piperaziny]sulfonylfenyl]-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

Stupeň 75a

Príprava etyl-[4-(4-metylpiperaziny]sulfónamid]benzoátu

Zmes kyseliny 4-chlórsulfonylbenzoovej (5,0 g/22,67 mmolov), N-metylpiperazínu (25 ml) a metanolu (5 ml) bola zmiešaná po dobu 18 hodín a potom bol k tejto reakčnej zmesi pridaný éter (200 ml). Vzniknutá kryštalická zrazenina bola prefiltrovaná a premytá éterom (200 ml). Potom bola tuhá látka nasuspendovaná do 20%-ného etanolického chlorovodíka a reakčná zmes bola zohrievaná za refluxu pod spätným chladičom dokiaľ nebol roztok zhomogenizovaný (asi 2,0 hodiny). Potom bol roztok ochladený na laboratórnu teplotu, zahustený a zvyšok bol vytrepaný medzi nasýteným roztokom hydrouhličitanu sodného a etylacetátu. Organický extrakt bol vysušený a zahustený.

Bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina (5,8 g/80 %).

Stupeň 75b

Príprava 4-(4-metylpiperaziny]sulfónamidbenzylalkoholu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 78, stupeň b) za použitia etyl-[4-(4-metylpiperaziny]sulfónamid]benzoátu.

Stupeň 75c

Príprava 4-(4-metylpiperaziny]sulfónamidbenzaldehydu

K roztoku oxalylchloridu (1,06 ml/12,1 mmolov) v metylénchloride (20 ml) bol pridaný dimetylsulfoxid (1,8 ml/25,4

mmolov) za chladenia na -60°C a vzniknutá reakčná zmes bola miešaná po dobu 25 minút. Potom bol k zmesi pridaný roztok 4-(4-metylpiperaziny)sulfónamidbenzylalkoholu (3,0 g/10,5 mmolov) v metylénchloride (25 ml) a dimetylsulfoxid (5 ml) a zmes bola miešaná po dobu 1,5 hodiny za chladenia na -60°C . Po pridaní trietylaminu (7,4 ml) bola zmes vytrepaná medzi soľankou a etylacetátom. Organický extrakt bol zahustený a prečistený rýchlou chromatografiou.

Bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina (1,0 g/33 %).

Stupeň 75d

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-2-[4-(4-metyl-1-piperaziny)sulfonylfenyl]-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 13 za použitia 4-(4-metylpiperaziny)sulfónamidbenzaldehydu.

Teplota topenia: 74 až 76°C .

P r í k l a d 76

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-2-[4-(N-metylmetánsulfónamid)-metylfenyl]-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

Stupeň 76a

Príprava metyl-4-[(metánsulfónamid)metyl]benzoátu

K suspenzii kyseliny 4-(aminometyl)benzoovej (10 g/66 mmolov) v metanole (100 ml) bol pri 0°C pridaný po kvapkách tionylchlorid (5,3 ml/73 mmolov). Po odstavení ľadového kúpeľa bola reakčná zmes miešaná pri laboratórnej teplote cez noc. Po zohrievaní za refluxu pod spätným chladičom po dobu 4,0 hodín bolo rozpúšťadlo odparené a zvyšok bola nasuspendovaný pri 0°C do metylénchloridu (100 ml) a bol pridaný trietylamin (25 ml) a potom po kvapkách metánsulfonylchlorid

(7,75 ml/100 mmolov). Potom bola reakčná zmes miešaná pri laboratórnej teplote po dobu 1,0 hodiny, naliata do ľadom vychladenej vody a vytrepaná s metylénchloridom a extrakt bol po vysušení bezvodým síranom sodným prefiltrovaný a odparený. Surový produkt bol ďalej spracovaný rýchlou chromatografiou na silikagélu za použitia 1% zmesi metanol/chloroform ako elučného činidla.

V nadpise uvedená zlúčenina bola izolovaná vo forme bielej tuhej látky (11,8 g/74 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

8,03 (d., 2H), 7,42 (d., 2H), 4,9 (š.t., 1H), 4,38 (d., 2H), 3,92 (s., 3H), 2,89 (s., 3H).

Stupeň 76b

Príprava metyl-4-[(N-metylmetánsulfónamid)metyl]benzoátu

K zmesi metyl-4-[(metánsulfónamid)metyl]benzoátu (5,0 g/20,6 mmolov) v metanole bol pridaný pri laboratórnej teplote uhličitan draselný (2,9 g/21 mmolov) a potom metyljodid (7,0 ml/16 g/112 mmolov) a reakčná zmes bola miešaná cez noc, potom prefiltrovaná a tuhý zvyšok bol premytý zmesou chloroform/metanol. Spojené filtráty boli odparené a zvyšok bol prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi 0 až 5 % metanol/chloroform ako elučného činidla.

Po izolácii bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bielej tuhej látky (4,9 g/94 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

8,08 (d., 2H), 7,48 (d., 2H), 4,41 (s., 1H), 3,97 (s., 3H), 3,91 (s., 3H), 2,83 (s., 3H).

Stupeň 76c

Príprava 4-[(N-metylmetánsulfónamid)metyl]benzylalkoholu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 78, stupeň b) za použitia

metyl-4-[(N-metylmetánsulfónamid)metyl]benzoátu.

¹H-NMR (CDCl₃):

d., 7,34 (m., 4H), 4,68 (s., 2H), 4,29 (s., 2H), 2,83 (s., 3H), 2,74 (s., 3H).

Stupeň 76d

Príprava 4-[(N-metylmetánsulfónamid)metyl]benzaldehydu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 78, stupeň c) za použitia 4-[(N-metylmetánsulfónamid)metyl]benzylalkoholu.

¹H-NMR (CDCl₃):

10,02 (s., 1H), 7,9 (d., 2H), 7,54 (d., 2H), 4,4 (s., 2H), 2,9 (s., 3H), 2,81 (s., 3H).

Stupeň 76e

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-2-[4-(N-metylmetánsulfónamid)-metylfenyl]-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 13 za použitia 4-[(N-metylmetánsulfónamid)metyl]benzaldehydu.

Teplota topenia: 222 až 224 °C.

P r í k l a d 77

Príprava dietyl-[1-metyl-4-fenyl-5-(4-pyridyl)-imidazol-2-yl]metoxy]metylfosfonátu

Stupeň 77a

Príprava N-metyl-N-[4-pikolylyl]formamidu

K roztoku 4-pikolylochloridu.HCl (15 g/91,4 mmolov) a N-metylformamidu (53,4 ml/914 mmolov) v 300 ml tetrahydro-

furánu bol pridaný 80%-ný hydrid sodný v minerálnom oleji (5,48 g/183 mmolov). Vzniknutá reakčná zmes bola pri laboratórnej teplote miešaná po dobu 18 hodín a potom rýchlo ochladená ľadovou vodou a vytrepaná medzi metylénchloridom a vodou. Organický extrakt bol potom premytý vodným roztokom chloridu sodného a vysušený síranom horečnatým. Po odstránení rozpúšťadla za vákua bol zvyšok prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi metylénchlorid/metanol (50:1) ako elučného činidla.

V nadpise uvedená zlúčenina bola získaná vo forme svetložltej olejovitej kvapaliny (10,5 g/76 %).

ESMS (m/z): 151 ($M^+ + H$).

Stupeň 77b

Príprava 1-metyl-4-fenyl-5-[4-pyridyl]imidazolu

K roztoku diizopropylamínu (11,2 ml/79,9 mmolov) v 150 ml tetrahydrofuránu bolo pri -78 °C pridané n-butyllítium (31,9 ml, 2,5M roztoku/79,9 mmolov) a k vzniknutej zmesi bol pridaný roztok N-metyl-N-[4-pikolylyl]formamidu (10 g/66,5 mmolov) v tetrahydrofuráne. Výsledný oranžovo sfarbený roztok bol potom miešaný pri -78 °C po dobu 20 minút a potom pridaný benzonitril (13,6 ml/133 mmolov). Vzniknutá, tmavohnedo sfarbená zmes bola vyhriata na laboratórnu teplotu a miešaná po dobu 1,0 hodiny. Po štvorhodinovom zohrievaní zmesi za refluxu pod spätným chladičom a následným ochladením na laboratórnu teplotu bola zmes vytrepaná medzi metylénchlorid a vodu. Organický extrakt bol premytý vodným roztokom chloridu sodného a vysušený síranom horečnatým. Po odstránení rozpúšťadla za vákua bol zvyšok prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi metylénchlorid/metanol (50:1).

V nadpise uvedená zlúčenina bola získaná vo forme svetlohnedej tuhej látky (5,83 g/37 %).

Teplota topenia: 158 až 159 °C.

Stupeň 77c

Príprava 2-formyl-1-metyl-4-fenyl-5-[4-pyridyl]imidazolu

K roztoku 1-metyl-4-fenyl-5-[4-pyridyl]imidazolu (0,275 g/1,17 mmolov) v tetrahydrofuráne bol pri -78 °C pridaný n-butyllítium (0,56 ml 2,5M roztoku/1,40 mmolov) a vzniknutý červenooranžový roztok bol miešaný pri -78 °C po dobu 30 minút a pridaný dimetylformamid (0,18 ml/2,34 mmolov). Potom bola reakčná zmes zohriata na laboratórnu teplotu a miešaná po dobu 4,0 hodín, potom ochladená ľadovou vodou a vytrepaná medzi metylénchlorid a vodu. Organický extrakt bol premytý s vodným roztokom chloridu sodného a vysušený síranom horečnatým. Po odstránení rozpúšťadla za vákua bol zvyšok prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi metylénchlorid/metanol (50:1) ako elučného činidla.

V nadpise uvedená zlúčenina bola získaná vo forme bielej tuhej látky (0,187 g/61 %).
Teplota topenia: 167 až 168 °C.

Stupeň 77d

Príprava 2-hydroxymetyl-1-metyl-4-fenyl-5-[4-pyridyl]imidazolu

K roztoku 2-formyl-1-metyl-4-fenyl-5-[4-pyridyl]imidazolu (0,830 g/3,15 mmolov) v metanole bol pri 0 °C pridaný tetrahydroboritan sodný (0,145 g/3,78 mmolov) a vzniknutá reakčná zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote počas 30 minút. Potom bolo rozpúšťadlo za vákua odparené a zvyšok bol vytrepaný medzi metylénchloridom a vodou. Organický extrakt bol premytý vodným roztokom chloridu sodného a vysušený síranom horečnatým. Po odstránení rozpúšťadla za vákua bol zvyšok prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi metylénchlorid/metanol (25:1) ako elučného činidla.

V nadpise uvedená zlúčenina bola získaná vo forme bielej tuhej látky (0,608 g/73 %).

Teplota topenia: 236 až 238 °C.

Stupeň 77e

Príprava dietyl-[1-metyl-4-fenyl-5-(4-pyridyl)-imidazol-2-yl]metoxy]metylfosfonátu

K suspenzii 80%-ného hydridu sodného v minerálnom oleji (0,013 g/0,452 mmolov) v dimetylformamide bol pri 0 °C pridaný 1-metyl-2-hydroxymetyl-4-fenyl-5-[4-pyridyl]imidazol (0,100 g/0,377 mmolov) v dimetylformamide. Vzniknutý, jasno-žltý roztok bol pri 0 °C miešaný po dobu 30 minút a pridaný dietylchlórmetylfosfonát (0,070 ml/0,452 mmolov) rozpustený v 0,079 ml HMPA, t.j. hexametylfosforamid. Výsledná zmes bola miešaná pri 0 °C po dobu 15 minút a potom zohriata na teplotu miestnosti. Po 5 hodinách bola zmes vytrepaná medzi metylénchloridom a vodou a organický extrakt bol premytý vodným roztokom chloridu sodného a vysušený síranom horečnatým. Po odstránení rozpúšťadla za vákua bol zvyšok prečistený rýchlou chromatografiou za použitia zmesi metylénchlorid/metanol (50:1) ako elučného činidla.

Bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme svetlojantárovožltej olejovitej kvapaliny (0,088 g/56 %).

ESMS (m/z): 416 (M^+ + H).

P r í k l a d 78

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-3-[4-(metánsulfónamid)metylfenyl]-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

Stupeň 78a

Príprava metyl-4-[(metánsulfónamid)metyl]benzoátu

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená analogickým postupom, opísaným v príklade 76, stupeň a).

Stupeň 78b

Príprava 4-[(metánsulfónamid)metyl]benzylalkoholu

K zmesi metyl-4-[(metánsulfónamid)metyl]benzoátu (3,6 g/15 mmolov) v tetrahydrofuráne (150 ml) bol pridaný hydrid hlinitolítový (1M v tetrahydrofuráne/30 ml/30 mmolov) a vzniknutá reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti po dobu 1,0 hodiny. Potom bola naliata do 10% zmesi metanol/chloroform obsahujúcej silikagél. Tuhá látka bola odfiltrovaná, premytá s 10% zmesou metanol/chloroform a spojené premývacie činidlo bolo odparené.

Bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bielej tuhej látky (2,6 g/80 %).

Stupeň 78c

Príprava 4-[(metánsulfónamid)metyl]benzaldehydu

K roztoku 4-[(metánsulfónamid)metyl]benzylalkoholu (1,0 g/4,6 mmolov) v metylénchloride (25 ml) bol pridaný pyridíniumchlórchromát (1,5 g/7,00 mmolov) a vzniknutá reakčná zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote po dobu 1,0 hodiny a potom preliata vrstvou silikagélu za použitia zmesi 2% metanol/chloroform ako elučného činidla.

V nadpise uvedená zlúčenina bola izolovaná vo forme nahnedlej tuhej látky (1,0 g/100 %).

^1H -NMR (CDCl_3):

10,03 (s., 1H), 7,88 (d., 2H), 7,57 (d., 2H), 4,79 (š.s., 1H), 4,43 (d., 2H), 2,93 (s., 3H).

Stupeň 78c

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-3-[4-(metánsulfónamid)metylfenyl]-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina (pripravovaná aj v rámci

príkladu 32) bola pripravená analogickým postupom opísaným v príklade 13 za použitia 4-[(metánsulfónamid)metyl]benzaldehydu.

P r í k l a d 79

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

Stupeň 79a

Príprava 1-(t-butyldimetylsilyloxy)-2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)etanolu

K roztoku diizopropylamínu (64,4 ml/0,46 mmolov) a tetrahydrofuránu (120 ml) vychladenému na -20°C bol pridaný počas 14 minút po kvapkách n-butyllítium (207,8 ml/0,52 mmolov/2,5M roztok v hexáne). Potom bola teplota reakčnej zmesi upravená na -15°C a zmes bola miešaná po dobu 0,5 hodiny a potom ochladená znova na -20°C a počas 20 minút bol pridaný po kvapkách 4-(t-butyldimetylsilyloxy)metylpyridín (98,14 g/0,44 molov). Po ďalšom miešaní pri -20°C po dobu 45 minút bol počas 0,5 hodiny pridaný po kvapkách roztok 4-fluór-N-metoxymetylbenzamid (84,5 g/0,46 molu) (viď. aj príklad 10, stupeň a)) v tetrahydrofuráne (90 ml). Po tomto dokončenom pridávaní bol ľadový kúpeľ odstavený a reakčná zmes bola počas 1,0 hodiny zohriata na 0°C a potom ešte miešaná po dobu 1,5 hodiny pri laboratórnej teplote. Potom bola zmes naliata do roztoku chloridu amónneho (98 g) a vody (500 ml) a vytrepaná s etylacetátom (3 x 250 ml). Etylacetátové extrakty boli premyté vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného a vysušené síranom horečnatým.

Po odparení rozpúšťadla za vákua bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme jantarovožltej olejovitej kvapaliny (114,2 g/75 %).

Stupeň 79b

Príprava 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

K roztoku 1-(t-butyldimetylsilyloxy)-2-(4-fluórfenyl)-1-(4-pyridyl)etanolu (6,3 g/18,3 mmolov) v ľadovej kyseline octovej (125 ml) bol pridaný bezvodý octan meďnatý (II) (6,6 g/36,5 mmolov), octan amónny (14 g/183 mmolov) a 4-(metyltio)benzaldehyd (3,5 g/22,9 mmolov) a vzniknutá reakčná zmes bola zohrievaná za refluxu pod spätným chladičom po dobu 1,0 hodiny, potom ochladená a naliata do zmesi koncentrovanej čpavkovej vody (175 ml), ľadu (100 ml) a etylacetátu (100 ml). Výsledná zmes bola po dobu 15 minút miešaná a potom boli jednotlivé fázy oddelené. Vodná fáza bola vytrepaná s etylacetátom (2 x 50 ml) a spojené etylacetátové extrakty boli premyté nasýteným roztokom chloridu sodného a vysušené síranom horečnatým. Odparením rozpúšťadla za vákua bola získaná olejovitá kvapalina, ktorá bola vybratá acetónom a pomocou 3N kyseliny chlorovodíkovej bolo upravené pH na 2 až 3. Výsledná tuhá látka bola odfiltrovaná.

V nadpise uvedená zlúčenina (pripravená aj v rámci príkladu 17 ako voľnej bázy) bola izolovaná vo forme žltej soli hydrochloridu (3,7 g/51 %).

P r í k l a d 80

Príprava 2-[4-[(N-benzyl-N-metyl)aminometyl]fenyl]-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

Stupeň 80a

Príprava 4-[(N-benzyl-N-metyl)aminometyl]benzaldehyddietylacetálu

K 62,4 g (0,30 mmolov) tereftalátdehydromonodietylacetálu bolo pridaných 32,1 g (0,30 molov) benzylamínu a 500 ml

toluénu. Vzniknutá reakčná zmes bola zohrievaná za refluxu pod spätným chladičom za použitia Dean-Starkovho odlučovača. Po 1,0 hodine bol roztok ochladený a po zahustení bola získaná svetložltá olejovitá kvapalina (89,1 g), ktorá bola rozpustená v 900 ml etylacetátu a boli pridané 2,0 g 5%-ného paládia na aktívnom uhlí. Potom bola táto zmes hydrogenovaná na hydrogenáčnom Parrovom aparáte za tlaku 0,259 MPa vodíka. Zmes bola trepaná pri laboratórnej teplote po dobu 1,0 hodiny a potom bola reakčná nádoba otvorená a bolo pridaných 34,4 ml (0,42 molov) 37,5%-ného formaldehydového (vodného) roztoku. Reakčná nádoba bola natlakovaná s 0,231 MPa vodíka a zmes bola trepaná pri laboratórnej teplote po dobu 17 hodín. Po otvorení reakčnej nádoby bola zmes prefiltrovaná a po zahustení filtrátu bola získaná takmer bezfarebná olejovitá kvapalina (93,9 g).

Po vákuovej destilácii zmienenej olejovitej kvapaliny bol získaný 4-(N-benzyl-N-metyl)aminometylbenzaldehyddietylacetát (71,4 g/76 %).

Teplota topenia: 212 až 234 °C (4 kPa)

Stupeň 80b

Príprava 2-[4-[(N-benzyl-N-metyl)aminometyl]fenyl]-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazolu

V nadpise uvedená zlúčenina (pripravená aj v rámci príkladu 36) bola pripravená analogickým postupom, opísaným v príklade 13 za použitia 4-[(N-benzyl-N-metyl)aminometyl]benzaldehyddietylacetátu.

B i o l o g i c k é p r í k l a d y

Cytokín - inhibujúce efekty zlúčenín uvedených v predloženom výnáleze boli stanovené nasledujúcimi in vitro metódami:

1) I n t e r l e u k í n - 1 (IL - 1)

Ľudské monocyty periférnej krvi boli izolované buď z čerstvej krvi získanej od dobrovoľných darcov alebo z krvnej banky zrážaných leukocytov postupom podľa Collota so sp., J. Immunol. 132, 936 (1984). Zmienené monocyty (1×10^6) boli umiestnené v doštičkách s 24 jamkami v koncentrácii 1 až 2 milióny/ml v jednej jamke. Počas 2,0 hodín prebehla adhézia a po tejto dobe boli neadherentné bunky odstránené jemným premytím. Potom, 1,0 hodinu pred pridaním liposacharidu (50 ng/ml), boli k bunkám pridané testované zlúčeniny a kultúry boli inkubované pri 37 °C ďalších 24 hodín. Ku koncu tejto doby bol z kultúr odstránený supernatant a zbavený buniek a všetkých zvyškov.

Supernatant bol potom bezprostredne testovaný na biologickú aktivitu interleukínu-1, buď postupom podľa Simona so sp., J. Immunol. Methods, 84, 85 (1985) (zoloženého na schopnosti interleukínu-1 stimulovať produkčné bunkové línie enterleukínu-2 (EL-4) na vylučovanie interleukínu-2, v zhode s A23187 ionoforom) alebo postupom podľa Lee so sp., J. Immuno Therapy, 6, (1), 1 až 12 (1990) (ELISA metóda).

Bolo zistené, že zlúčeniny podľa vzorca (I) pôsobia in vitro ako inhibítory interleukínu-1 produkovaného ľudskými monocytmi.

2) T u m o r o v ý n e k r o s o v ý f a k t o r (TNF)

Ľudské monocyty periférnej krvi boli izolované a prečistené buď z krvnej banky zrážaných leukocytov alebo zo zvyškov doštičiek postupom podľa Collota so sp., Immunol. 132, 936 (1984). Monocyty boli umiestnené v hustote 1×10^6 buniek/ml v jednej jamke testovacích doštičiek s 24 jamkami. Počas 1 hodiny prebiehala adhézia. Po tejto dobe bolo k oddelenému supernatantu pridané čerstvé médium (1 ml, RPMI-1640, Whitaker Biomedical Products, Whitaker, CA),

obsahujúce 1%-né sérum teľacieho zárodku plus penicilín a streptomycín (10 jednotiek/ml). Potom boli bunky inkubované po dobu 45 minút buď za prítomnosti alebo absencie testovanej zlúčeniny v rozmedzí dávok 1 nM - 10 μ M (zlúčeniny boli rozpustené v zmesi dimetylsulfoxid/etanol tak, že konečná koncentrácia v kultivačnom médiu bola 0,5 % dimetylsulfoxidu/0,5 % etanolu). Potom bol pridaný bakteriálny lipopolysacharid (E. coli 0,55:B5(LPS) od firmy Sigma Chemicals Co.) a kultúry boli inkubované po dobu 16 až 18 hodín pri 37 °C v inkubátore s 5% CO₂. Ku koncu inkubačnej doby bol kultivačný supernatant oddelený od buniek a bunkové zvyšky boli odstránené odstredením pri 3000 otáčkach/min.

Supernatant bol potom testovaný na aktivitu TNF buď metódou rádioimmunologického stanovenia alebo ELISA metódou tak, ako je to opísané aj vo WO 92/10190 a Beckerom so sp., J. Immunol., 147, 4307 (1991).

Bolo zistené, že zlúčeniny podľa vzorca (I) pôsobia in vitro ako inhibítory TNF.

Zdá sa, že inhibičná aktivita vzhľadom na IL-1 a TNF nie je u zlúčenín všeobecného vzorca I v korelácii s inhibíciou metabolismu kyseliny arašidonovej, so schopnosťou spôsobiť inhibíciu produkcie prostaglandínu a/alebo syntézy leukotriénu tak, ako tomu je u nesteroidných protizápalových látkach so silnou inhibičnou aktivitou proti cyklooxygenáze a/alebo lipoxigenáze, takže zistenie uvedených účinkov neznamená, že uvedená zlúčenina bude v netoxických dávkach inhibovať produkciu TNF alebo IL-1.

3) IL-8

Primárne bunky endotelia ľudského pupočníka, HUVEC, (Cell Systems, Kirland, Va), boli udržiavané v živnom prostredí, ktoré bolo doplnené 15 % fetálneho séra hovädzieho dobytká a 1 % CS-HBGF, tvoreným FGF a heparínom. Bunky boli

dvadsaťkrát zriedené, potom bolo 250 mikrolitrov prostredia s obsahom týchto buniek nanášaných do potiahnutých vyhlbenín mikrotitračných platní s 96 vyhlbeninami. Pred použitím bolo živné prostredie nahradené 200 mikrolitrami čerstvého prostredia. Potom bolo do každého vyhlbenia v štvornásobnom opakovaní nanesených 25 mikrolitrov pufra alebo skúmanej látky v koncentrácii 1 až 10 mikromol a platne boli 6 hodín inkubované pri vysokej vlhkosti a teplote 37 °C v atmosfére s 5 % oxidu uhličitého. Na konci inkubácie bol supernatant odobratý a skúmaný na koncentrácii IL-8 pri použití skúšobného balíčka ELISA pre túto látku (R a D Systems, Minneapolis, MN). Všetky údaje boli uvedené ako stredná hodnota z väčšieho počtu vzoriek v ng/ml v závislosti na štandardnej krivke. Tam, kde to bolo možné, boli stanovené hodnoty IC₅₀ nelineárnou regresnou analýzou. Zlúčeniny vzorca I z príkladov 5, 8b a 9 boli schopné znižovať v závislosti na dávke produkciu IL-8 (inhibícia IL-8 v rozsahu 50 až 65 %).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca I



kde

- R_1 znamená 4-pyridyl, pyrimidiny, chinolyl, izochinoliny, 1-imidazolyl alebo 1-benzimidazolyl, prípadne substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi, nezávisle volenými zo skupiny alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, atóm halogénu, alkoxy skupina alebo alkyltio skupina vždy s 1 až 4 atómami uhlíka, aminoskupina, mono- alebo dialkylaminoskupina vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylových častiach alebo N-heterocyklický s 5 až 7 členmi v kruhu, prípadne obsahujúci ďalší heteroatóm zo skupiny kyslík, síra alebo skupina NR_{22} ,
- R_2 znamená R_8 alebo $-OR_{12}$,
- R_3 znamená skupinu $-X_aP(Z)(X_bR_{13})_2$ alebo prípadne substituovaný aryl alebo heteroaryl Q,
- X_a znamená $-NR_8-$, atóm kyslíka alebo síry alebo alkylénový reťazec s 1 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaný alkylovým zvyškom s 1 až 4 atómami uhlíka a prípadne prerušený skupinou $-NR_8-$, $-O-$ alebo $-S-$,
- X_b znamená skupinu $-(CR_{10}R_{20})_n$, $-NR_8-$, $-O-$ alebo $-S-$,
- Z znamená atóm kyslíka alebo síry,
- n znamená celé číslo 0 alebo 1 až 10,
- R_4 znamená fenyl, naft-1-yl alebo naft-2-yl, prípadne substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi, ktoré sa volia nezávisle a ktoré sa v prípade, že ide o 4-fenyl, 4-naft-1-yl alebo 5-naft-2-yl, volia zo skupiny atóm halogénu, kyanoskupina, $-C(Z)NR_7R_{17}$, $-C(Z)OR_{23}$, $-(CR_{10}R_{20})_mCOR_{36}$, $-SR_5$, $-SOR_5$, $-OR_{36}$, halo-

- génalkyl alebo alkyl vždy a 1 až 4 atómami uhlíka, $ZC(Z)R_{36}$, $NR_{10}C(Z)R_{23}$ alebo $-(CR_{10}R_{20})_mNR_{10}R_{20}$ a v prípade substitúcie na ostatných polohách sa nezávisle volia zo skupiny atóm halogénu, kyanoskupina, $-C(Z)NR_{16}R_{26}$, $-C(Z)OR_8$, $-(CR_{10}R_{20})_mCOR_8$, $-S(O)_mR_8$, $-OR_8$, halogénalkyl alebo alkyl vždy s 1 až 4 atómami uhlíka, $-NR_{10}C(Z)R_8$, $NR_{10}S(O)_mR_{11}$, $-ZC(Z)R_8$ alebo $-(CR_{10}R_{20})_mNR_{16}R_{26}$.
- m znamená 0, 1 alebo 2,
- R_5 znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, alkenyl alebo alkynyl, vždy s 2 až 4 atómami uhlíka alebo NR_7R_{17} , pričom skupina $-SR_5$ má odlišný význam od $-SNR_7R_{17}$ a skupina $-SOR_5$ má odlišný význam od $-SOH$,
- R_6 znamená alkyl alebo halogénalkyl vždy s 1 až 4 atómami uhlíka, alkenyl alebo alkynyl vždy s 2 až 4 atómami uhlíka alebo cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka,
- R_7 a R_{17} nezávisle znamenajú atóm vodíka, alebo alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka alebo tvoria spoločne s atómom dusíka na ktorom sú viazané 5- až 7-členný heterocyklický kruh, prípadne obsahujúci ďalší heteroatóm zo skupiny kyslík, síra alebo NR_{22} ,
- R_8 znamená atóm vodíka, heterocyklický zvyšok, alkyl, substituovaný heterocyklickým zvyškom alebo R_{11} ,
- R_{10} a R_{20} nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka,
- R_{11} znamená alkyl alebo halogénalkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, alkenyl alebo alkynyl s 2 až 10 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 7 atómami uhlíka, cykloalkenyl s 5 až 7 atómami uhlíka, aryl, arylalkyl, heteroaryl alebo heteroarylalkyl,
- R_{12} znamená atóm vodíka, $-C(Z)R_{13}$ alebo prípadne substituovaný alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, aryl alebo arylalkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti,
- R_{13} znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, cykloalkyl, heterocyklický zvyšok, aryl, arylalkyl, heteroaryl alebo heteroarylalkyl,
- R_{16} a R_{26} nezávisle znamenajú atóm vodíka, prípadne substi-

tuovaný alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, aryl alebo arylalkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo tvoria tieto skupiny spolu s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, heterocyklický kruh s 5 až 7 členmi v kruhu, prípadne obsahujúci ďalší heteroatóm zo skupiny kyslík, síra alebo NR_{12} ,

R_{22} znamená R_0 alebo $\text{C}(\text{Z})$ -alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R_{23} znamená alkyl alebo halogénalkyl vždy s 1 až 4 atómami uhlíka alebo cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka.

R_{36} znamená atóm vodíka alebo R_{23} ,

ako aj farmaceuticky prijateľné soli týchto zlúčenín, s výnimkou 2-(4-chlórfenyl)-4-(4-metoxyfenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazolu.

2. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorých R_1 znamená prípadne substituovaný 4-pyridyl, 4-pyrimidinyl, 4-chinolyl, 6-izochinoliny, 1-imidazolyl alebo 1-benzimidazolyl.

3. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca I, podľa nároku 1 alebo 2, v ktorých R_2 znamená atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka.

4. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca I, podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, v ktorých R_3 znamená skupinu Q prípadne substituovaný fenyl, pyrolyl, pyridyl alebo pyrimidyl.

5. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v ktorých skupina Q je substituovaná až tromi substituentmi Y_1 , pričom každý z nich sa nezávisle volí zo skupiny alkyl s 1 až 5 atómami uhlíka, halogénalkyl s 1 až 5 atómami uhlíka, atóm halogénu, $-\text{X}_a-\text{P}(\text{Z})-(\text{X}_b\text{R}_{13})_2$ alebo $-(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{Y}_2$, kde Y_2 znamená niektorú zo skupín $-\text{OR}_8$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{11}$, $-\text{SR}_8$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{OR}_8$,

$-S(O)_mNR_8R_9$, $-NR_8R_9$, $-O(CR_{10}R_{20})_nNR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-CO_2R_8$,
 $-CO_2(CR_{10}R_{20})_nCONR_8R_9$, $-ZC(O)R_8$, $-CN$, $-C(Z)NR_8R_9$,
 $-NR_{10}C(Z)R_8$, $-C(Z)NR_8OR_9$, $-NR_{10}C(Z)NR_8R_9$, $-NR_{10}S(O)_mR_{11}$,
 $-N(OR_{21})C(Z)NR_8R_9$, $-N(OR_{21})C(Z)R_8$, $-C(=NOR_{21})R_8$,
 $-NR_{10}C(=NR_{15})SR_{11}$, $-NR_{10}C(=NR_{15})NR_8R_9$, $-NR_{10}(=CR_{14}R_{24})SR_{11}$,
 $-NR_{10}C(=CR_{14}R_{24})NR_8R_9$, $-NR_{10}C(O)C(O)NR_8R_9$,
 $-NR_{10}C(O)C(O)OR_{10}$, $-C(=NR_{13})NR_8R_9$, $-C(=NOR_{13})NR_8R_9$,
 $-C(=NR_{13})ZR_{11}$, $-OC(Z)NR_8R_9$, $-NR_{10}S(O)_mCF_3$, $-NR_{10}C(Z)OR_{10}$,
 5-(R_{18})-1,2,4-oxadiazol-3-yl alebo 4-(R_{12})-5-($R_{18}R_{19}$)-4,5-
 dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl, m' znamená celé číslo 1 ale-
 bo 2, R_9 znamená atóm vodíka, alkyl s 1 až 10 atómami uhli-
 ka, alkenyl alebo alkynyl vždy s 2 až 10 atómami uhlíka,
 cykloalkyl s 3 až 7 atómami uhlíka, cykloalkenyl s 5 až 7
 atómami uhlíka, aryl, arylalkyl, heteroaryl alebo hetero-
 arylalkyl alebo tvoria R_8 a R_9 spolu s atómom dusíka, na
 ktorom sú viazané, 5- až 7-členný heterocyklický kruh, prí-
 padne obsahujúci ďalší heteroatóm zo skupiny kyslík, síra
 alebo NR_{12} , R_{14} a R_{24} sa nezávisle volia zo skupiny atóm vo-
 díka, alkyl, nitroskupina alebo kyanoskupina, R_{15} znamená
 atóm vodíka, kyanoskupinu, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka,
 cykloalkyl s 3 až 7 atómami uhlíka alebo aryl, R_{18} a R_{19} sa
 nezávisle volia zo skupiny atóm vodíka, alkyl s 1 až 4 ató-
 mami uhlíka, substituovaný alkyl, prípadne substituovaný
 aryl, prípadne substituovaný arylalkyl alebo tieto symboly
 spoločne znamenajú atóm kyslíka alebo síry a R_{21} znamená
 atóm vodíka, farmaceuticky prijateľný kation, alkyl, cyklo-
 alkyl, aryl, arylalkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej
 časti, heteroaryl, heteroarylalkyl s 1 až 4 atómami uhlíka
 v alkylovej časti, heterocyklický zvyšok, aroyl alebo alka-
 noyl s 1 až 10 atómami uhlíka.

6. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ná-
 roku 5, v ktorých sa substituent Y_1 volí zo skupiny atóm ha-
 logénu, alkyl s 1 až 5 atómami uhlíka alebo $-(CR_{10}R_{20})_nY_2$,
 v ktorej Y_2 znamená $-OR_8$, $-NO_2$, $-S(O)_mR_{11}$, $-SR_8$,
 $-S(O)_mNR_8R_9$, $-NR_8R_9$, $-O(CR_{10}R_{20})_nNR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-CO_2R_8$,
 $-CO_2(CR_{10}R_{20})_nCONR_8R_9$, $-CN$, $-C(Z)NR_8R_9$, $-NR_{10}S(O)_mR_{11}$,

$-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{R}_8$, $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{N}(\text{OR}_{21})\text{C}(\text{Z})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(\text{Z})\text{NR}_8\text{OR}_9$,
 $-\text{NR}_{10}\text{C}(=\text{NR}_{15})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NOR}_{13})\text{NR}_8\text{R}_9$, 5-(R_{18})-1,2,4-oxadiazol-3-yl alebo 4-(R_{12})-5-($\text{R}_{18}\text{R}_{19}$)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl.

7. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 6, v ktorých skupina Q je substituovaná jedným substituentom Y_1 zo skupiny $-(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{Y}_2$, kde n znamená 0, 1, 2 alebo 3 a Y_2 znamená $-\text{OR}_8$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{11}$, $-\text{SR}_8$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{O}(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{CO}_2\text{R}_8$, $-\text{CO}_2(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n$, CONR_8R_9 , $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{Z})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{11}$, $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{R}_8$, $-\text{C}(\text{Z})\text{NR}_8\text{OR}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{N}(\text{OR}_{21})\text{C}(\text{Z})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NOR}_{13})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{C}(=\text{NR}_{15})\text{NR}_8\text{R}_9$, 5-(R_{18})-1,2,4-oxadiazol-3-yl a 4-(R_{12})-5-($\text{R}_{18}\text{R}_{19}$)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl.

8. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 7, v ktorých vo význame symbolu Y_1 znamená n 0 alebo 1 a Y_2 znamená $-\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{11}$, $-\text{SR}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CO}_2\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{11}$, 5-(R_{18})-1,2,4-oxadiazol-3-yl alebo 4-(R_{12})-5-($\text{R}_{18}\text{R}_{19}$)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl.

9. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8, v ktorých vo význame R_4 je substituentom na 4-fenylovej, 4-naft-1-ylovej alebo 5-naft-2-ylovej skupine atóm halogénu, $-\text{SR}_5$, $-\text{SOR}_5$, $-\text{OR}_{36}$, $-(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_m\text{NR}_{16}\text{R}_{26}$ alebo $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{R}_8$ a substituentom v iných polohách je atóm halogénu, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_8$, $-\text{OR}_8$, $-(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_m\text{NR}_{16}\text{R}_{26}$, $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{R}_8$ alebo $-\text{NR}_{10}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{11}$.

10. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9, v ktorých R_1 znamená 4-pyridyl, 2-alkyl-4-pyridyl alebo 4-chinolyl, R_2 znamená atóm vodíka alebo metyl, R_3 znamená fenyl alebo fenyl, substituovaný s výhodou v polohe 4 substituentom zo skupiny $-(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{Y}_2$, kde n znamená 0, 1, 2 alebo 3 a Y_2 znamená OR_8 , $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{11}$, $-\text{SR}_8$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$,

$-O(CR_{10}R_{20})_nNR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-CO_2R_8$, $-CO_2(CR_{10}R_{20})_n$, $CONR_8R_9$,
 $-CN$, $-C(Z)NR_8R_9$, $-C(Z)NR_8OR_9$, $-NR_{10}S(O)_mR_{11}$, $-NR_{10}C(Z)R_8$,
 $-NR_{10}C(Z)NR_8R_9$, $-C(=NOR_{13})NR_8R_9$, $-NR_{10}C(=CR_{14}R_{24})NR_8R_9$,
5-(R_{18})-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 4-(R_{12})-5-($R_{18}R_{19}$)-4,5-dihydro-
1,2,4-oxadiazol-3-yl alebo 3,5-dimetyl alebo 3, 5-dibróm-
4-hydroxylovú skupinu a R_4 znamená fenyl alebo fenyl, sub-
stituovaný v polohe 4 atómom fluóru a/alebo substituovaný
v polohe 3 atómom fluóru alebo chlóru, alkoxy skupinou s 1 až
4 atómami uhlíka, metánsulfónamid skupinou alebo acetamido-
skupinou.

11. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ná-
roku 1

4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol,

4-(4-fluórfenyl)-2-(4-etyltiofenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol,

4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metylsulfonylfenyl)-5-(4-pyridyl)-
imidazol,

4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metylsulfinylfenyl)-5-(4-pyridyl)-
imidazol,

4-(4-fluórfenyl)-2-(4-etylsulfinylfenyl)-5-(4-pyridyl)-
imidazol,

4-(3-chlórfenyl)-2-(4-metylsulfinylfenyl)-5-(4-pyridyl)-
imidazol,

2-[4-(N-metyl-N-benzyl)aminometylfenyl]-4-(4-fluórfenyl)-5-
(4-pyridyl)imidazol,

4-(4-fluórfenyl)-5-[4-(2-metylpyridyl)]-2-(4-metyltiofenyl)-
imidazol,

4-(4-fluórfenyl)-5-[4-(2-metylpyridyl)]-2-(4-metylsulfinyl-

fenyl)imidazol,

4-(4-fluórfenyl)-2-(4-metylsulfinylfenyl)-5-(4-chinolyl)-
imidazol,

2-[4-(N-morfolín)metylfenyl]-4-(4-fluórfenyl)-5-(4-pyridyl)-
imidazol,

alebo farmaceuticky prijateľné soli týchto zlúčenín.

12. Spôsob výroby imidazolových derivátov všeobecného
vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 11, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že sa

i) kondenzuje alfa-diketón všeobecného vzorca II



kde R_1 a R_4 majú vyššie uvedený význam

alebo ekvivalent tejto zlúčeniny s aldehydom všeobecného
vzorca III



kde R_3 má vyššie uvedený význam,

alebo s ekvivalentom tejto látky a v prípade potreby ešte
s amoniakom alebo so zdrojom amoniaku, pri ktorých dochádza
k tvorbe imidazolového kruhu alebo sa

ii) pôsobí na alfa-hydroxyketón všeobecného vzorca IIA



kde jeden zo symbolov R' a R'' znamená skupinu R_1 a druhý
skupinu R_4 ,

alebo na vhodne chránený derivát tejto látky alebo na jej alfa-hydroxyoxím alebo alfa-halogénketónový derivát tejto látky oxidačným činidlom, schopným previesť túto látku na zodpovedajúci alfa-diketón, v prítomnosti aldehydu všeobecného vzorca III alebo jeho ekvivalentu a zdroja amoniaku alebo sa

iii) pôsobí na amidín všeobecného vzorca IV



kde R_2 a R_3 majú vyššie uvedený význam,

alebo na soľ tejto látky reaktívnym esterom alfa-hydroxyketónu všeobecného vzorca IIA alebo zodpovedajúcim alfa-halogénketónom v inertnom rozpúšťadle, pri mierne zvýšenej teplote a prípadne v prítomnosti vhodného kondenzačného činidla alebo sa

iv) pôsobí na iminoéter všeobecného vzorca V



kde

R_3 má vyššie uvedený význam a

R znamená alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, aryl alebo arylalkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti,

alfa-aminoketónom všeobecného vzorca VI



kde jedná zo skupín R' a R'' znamená skupinu R_1 a druhá skupinu R_4 , vo vhodnom rozpúšťadle alebo sa

v) pôsobí na anión amidu všeobecného vzorca VII



kde

R_1 a R_3 majú vyššie uvedený význam a
 R_2 má vyššie uvedený význam s výnimkou atómu vodíka,

a) nitrilom všeobecného vzorca VIII



kde R_4 má vyššie uvedený význam alebo

b) prebytkom acylhalogenidu všeobecného vzorca IX



kde

R_4 má vyššie uvedený význam a
Hal znamená atóm halogénu,

alebo zodpovedajúcim anhydridom

za vzniku bis-acylovaného medziproduktu, ktorý sa potom spracováva zdrojom amoniaku alebo sa

vi) pôsobí na zlúčeninu všeobecného vzorca X

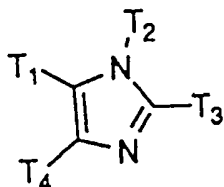


kde

R' , R'' a R_3 majú vyššie uvedený význam a
 X_C znamená O alebo NH,

zdrojom amoniaku alebo sa cyklizuje zodpovedajúca Schiffova báza, vytvorená spracovaním zlúčeniny vzorca X amínom všeobecného vzorca R_2NH_2 ,

vii) vhodný derivát zlúčeniny všeobecného vzorca XI



(XI)

kde

T₂ znamená ochrannú skupinu na atóme dusíka alebo skupinu R₂ s výnimkou atómu vodíka a T₁ znamená atóm vodíka, T₃ znamená Q a T₄ znamená R₄ alebo T₁ znamená R₁, T₃ je atóm vodíka a T₄ znamená R₄ alebo T₁ znamená R₁, T₃ znamená Q a T₄ znamená atóm vodíka, pričom R₁, R₂, R₃, R₄ a Q majú vyššie uvedené význam,

i) sa v prípade, že T₁ znamená atóm vodíka, viaže na vhodný derivát heteroarylového kruhu R₁H za podmienok, pri ktorých môže dôjsť ku kondenzácii kruhov za vzniku väzby heteroarylového kruhu R₁ na imidazolové jadro v polohe 5 alebo

ii) sa v prípade, že T₃ znamená atóm vodíka, viaže na vhodný derivát arylového alebo heteroarylového kruhu QH za podmienok, pri ktorých môže dôjsť k väzbe kruhov, čím dôjde k väzbe kruhu Q na imidazolové jadro v polohe 2 alebo

iii) sa v prípade, že T₄ znamená atóm vodíka, viaže na vhodný derivát arylového kruhu R₄H za podmienok, pri ktorých môže dôjsť k väzbe kruhov za vzniku väzby arylového kruhu R₄ na imidazolové jadro v polohe 4 alebo sa

viii) sa pôsobí na zlúčeninu všeobecného vzorca XI, v ktorom T₁ znamená atóm vodíka solí N-acylheteroarylovej zlúčeniny za vzniku medziproduktu, v ktorom je heteroarylový kruh viazaný na imidazolové jadro a je prítomný ako jeho 1,4-dihydroderivát a tento medziprodukt sa potom spracováva pôsobením oxidačných a deacylačných podmienok,

a potom sa v prípade potreby vykonáva ktorýkoľvek z prídavných stupňov, ktoré sú určené na odštiepenie ochranných sku-

pín, na prevedenie získaných výsledných látok všeobecného vzorca I na iné zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo na tvorbu solí, prijateľných z farmaceutického hľadiska.

13. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 11 alebo ich soli, prijateľné z farmaceutického hľadiska na použitie na liečebné účely, najmä v prípade chorôb, spojených s príliš vysokou alebo ne-riadenou produkciou cytokínov.

14. Použitie imidazolových derivátov všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 11 alebo z farmaceutického hľadiska prijateľných solí týchto zlúčenín na výrobu farmaceutického prostriedku, určeného na liečenie chorobných stavov, sprostredkovaných cytokínmi.

15. Farmaceutický prostriedok na prevenciu alebo na liečenie chorôb, sprostredkovaných cytokínmi, v y z n a č u-
j ú c i s a t ý m, že ako svoju účinnú zložku obsahuje imidazolový derivát všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 11 alebo soľ prijateľnú z farmaceutického hľadiska.