

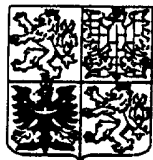
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

281 546

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **593-92**

(22) Přihlášeno: 29. 03. 90

(30) Právo přednosti:
31. 03. 89 GB 89/8907309

(40) Zveřejněno: 17. 07. 96

(47) Uděleno: 09. 09. 96

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 13. 11. 96

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
C 07 D 233/64
A 61 K 31/415

(73) Majitel patentu:

ORION-YHTYMÄ OY, Turku, FI;

(72) Původce vynálezu:

Karjalainen Arto Johannes, Oulu, FI;

Pelkonen Reino Olavi, Oulu, FI;

Södervall Marja-Liisa, Oulu, FI;

Lähde Matti Antero, Turku, FI;

Lammintausta Risto Arvo Sakari, Turku, FI;

Karjalainen Arja Leena, Oulu, FI;

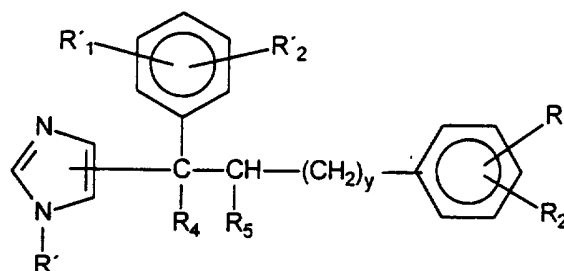
Kalapudas Arja Marketta, Oulu, FI;

(54) Název vynálezu:

**Nové 4/5/-diarylalkylimidazoly inhibující
aromatázu**

(57) Anotace:

Deriváty mají obecný vzorec I, v němž R_1 , R_2 , R'_1 a R'_2 značí H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , OCH_3 , OH, CH_2OH , NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F nebo halogen, R' je skupina vzorce a, v níž R_3 je H, CH_3 nebo halogen, R_4 je H nebo OH a R_5 je H, nebo R_4 a R_5 tvoří společně vazbu, a y je 0 až 4. Tyto sloučeniny inhibují účinně aromatasu.



Deriváty 4(5)-diarylalkylimidazolu, farmaceutický přípravek je obsahující a jejich použití

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů 4(5)-diarylalkylimidazolů a jejich netoxických farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami, farmaceutických přípravků je obsahujících a jejich použití.

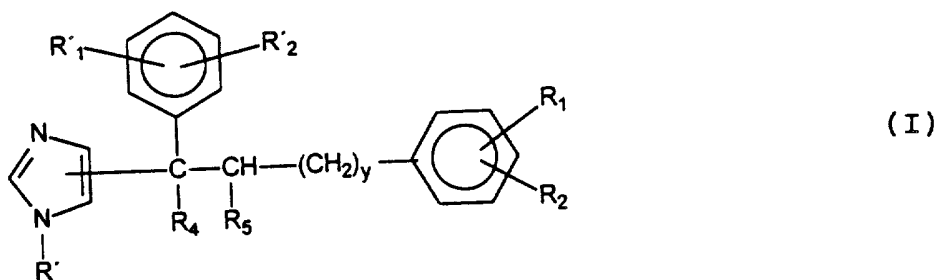
Dosavadní stav techniky

Imidazoly substituované difenylem jsou popisovány v evropském patentovém spisu EP-A-194 984. Mají alfa-2-blokační a/nebo protikřečové účinky.

V patentovém spise EP-A-311 447 se popisují difenylem substituované imidazoly, jako je 4-(3,3-difenylpropyl)-1H-imidazol, který inhibuje aromatasu.

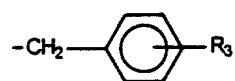
Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou deriváty 4(5)-diarylalkylimidazolu obecného vzorce I



ve kterém R_1 , R_2 , R_1' a R_2' , jež jsou stejné nebo rozdílné, značí H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , OCH_3 , OH, CH_2OH , NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2

CH_2F nebo halogen, R' je skupina vzorce



, v níž R_3 je H, CH_3 nebo halogen, R_4 je H nebo

OH a R_5 je H, nebo R_4 a R_5 tvoří společně vazbu, a y je 0 až 4.

Jednu výhodnou skupinu derivátů podle tohoto vynálezu tvoří 4(5)-diarylalkylimidazoly shora uvedeného obecného vzorce I, v němž R_4 , R_5 a R' značí H a ostatní substituenty mají shora uvedené významy.

Druhou výhodnou skupinu derivátů tvoří 4(5)-diarylalkylimidazoly vzorce I, v němž R_1 , R_2 a R_2' značí jednotlivě H, R_1' je v poloze para fenylové skupiny a ostatní substituenty mají shora uvedené významy.

Třetí výhodnou skupinou jsou deriváty 4(5)-diarylalkylimidazolu vzorce I, v němž R_1' je F a ostatní substituenty mají uvedené významy.

Čtvrtou skupinou jsou výhodné imidazolové deriváty vzorce I, v němž R_2 a R_2' značí jednotlivě H a R_1 je v poloze orto, meta nebo para fenylové skupiny a R_1' je v para poloze fenylové skupiny.

Pátou výhodnou skupinu tvoří deriváty imidazolu vzorce I, v němž R_2 a R_2' značí jednotlivě H a R_1 a R_2' jsou oba v para poloze fenylu.

Šestou skupinu výhodných sloučenin podle vynálezu tvoří 4(5)-diarylalkylimidazoly vzorce I, kde R_1 a R_1' značí jednotlivě F a ostatní substituenty mají uvedené významy.

Sedmou skupinu výhodných derivátů 4(5)-diarylalkylimidazolu tvoří sloučeniny vzorce I, v němž R_1 je CH_3 a R_1' je F a ostatní substituenty mají shora uvedené významy.

Sedmou výhodnou skupinou jsou imidazolové deriváty vzorce I, v němž R_2' je H, R_1' je v para poloze fenylové skupiny a R_1 a R_2 jsou v polohách 3 a 5 fenylu.

Do osmé výhodné skupiny těchto sloučenin podle vynálezu patří uvedené deriváty vzorce I, kde R_2' je H, R_1' je v para poloze fenylu a R_1 a R_2 jsou v polohách 2 a 6 fenylu.

Zvláště výhodné jsou následující deriváty 4(5)-diarylalkylimidazolu nebo jejich netoxické farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami podle tohoto vynálezu:

4-[1-(4-fluorfenyl)-5-fenylpentyl]-1H-imidazol,
 4-[1-(4-fluorfenyl)-5-(2-methylfenyl)pentyl]-1H-imidazol,
 4-[1-(4-fluorfenyl)-5-(3-methylfenyl)pentyl]-1H-imidazol,
 4-[1-(4-fluorfenyl)-5-(4-methylfenyl)pentyl]-1H-imidazol,
 4-[5-(3,5-dimethylfenyl)-1-(4-fluorfenyl)pentyl]-1H-imidazol,
 4-(1,5-difenylpentyl)-1H-imidazol,
 4-(1,3-difenylpropyl)-1H-imidazol,
 1-benzyl-5-(1,3-difenylpropyl)-1H-imidazol,
 4-[1-(4-fluorfenyl)-3-fenylpropyl]-1H-imidazol,
 4-[1-(4-fluorfenyl)-4-fenylbutyl]-1H-imidazol,
 4-[1-(4-fluorfenyl)-5-(3-methoxyfenyl)pentyl]-1H-imidazol,
 4-[1-(4-fluorfenyl)-5-(4-methoxyfenyl)pentyl]-1H-imidazol,
 4-[1-(4-fluorfenyl)-5-(2,6-dimethylfenyl)pentyl]-1H-imidazol,
 4-[1,3-bis(4-fluorfenyl)propyl]-1H-imidazol a
 4-[1,4-bis(4-fluorfenyl)butyl]-1H-imidazol.

Předmětem tohoto vynálezu je dále farmaceutický přípravek k inhibici aromatasy, který jako účinnou látku obsahuje deriváty 4(5)-diarylalkylimidazolu podle tohoto vynálezu, shora uvedeného obecného vzorce I, nebo jejich netoxické farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami, ve spojení s farmaceuticky přijatelnými nosiči, které jsou kompatibilní s uvedenými aktivními sloučeninami.

Předmětem vynálezu je také použití 4(5)-diarylalkylimidazolů podle vynálezu, obecného vzorce I, nebo jejich netoxických farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami, pro přípravu léčiva k inhibici aromatasy.

Sloučeniny vzorce I tvoří adiční sole s kyselinami jak organickými, tak anorganickými. Mohou tvořit mnoho farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami jako jsou například chloridy, bromidy, sulfáty, nitráty, fosfáty, sulfonáty, formiáty, tartráty, maleáty, citráty, benzoáty, salicyláty, askorbáty a podobné.

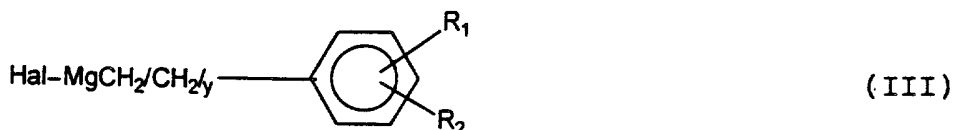
U sloučenin podle vynálezu bylo zjištěno, že podle substituentů R' , R_1 , R_2 , R_1' a R_2' , vykazují různé stupně inhibice aromatázy a desmolázy. Zvláště jsou to sloučeniny, velmi selektivně inhibující enzym aromatázu, které jsou cenné při léčbě chorob závislých na estrogeneru, například rakoviny prsu.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být připraveny následujícími metodami.

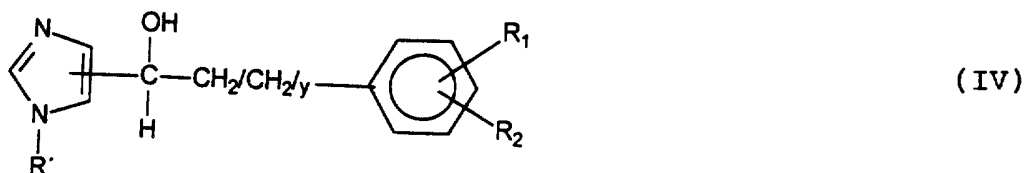
Sloučeniny obecného vzorce I mohou být připraveny sledem reakcí, které nejprve zahrnují Grignardovu reakci 4/5/-imidazol-aldehydu obecného vzorce II



s vhodným arylalkylmagnesiumhalogenidem obecného vzorce III



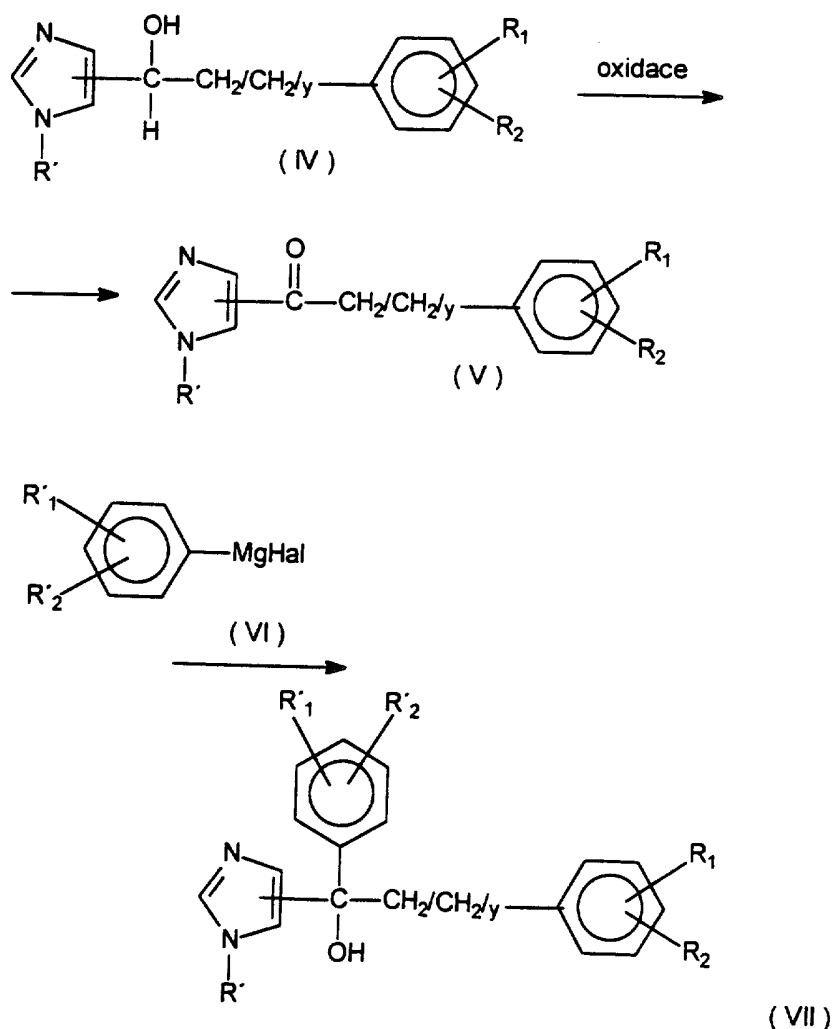
za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



V této reakci může být arylalkylmagnesiumhalogenidovým derivátem například arylalkylmagnesiumbromidový derivát, který se připraví reakcí odpovídajícího arylalkylbromidového derivátu s hořčíkem. Vhodná rozpouštědla pro reakci zahrnují různé ethery, výhodně tetrahydrofuran.

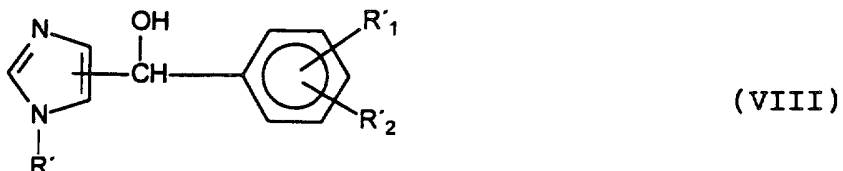
Arylalkylmagnesiumhalogenidový derivát se připraví obvyklým způsobem, přikapáním arylalkylhalogenidového derivátu ve vhodném rozpouštědle, například tetrahydrofuranu na hobliny hořčíku překryté tetrahydrofuranem, při teplotě varu reakční směsi. Po zreagování hořčíkových hoblin se směs pomalu ochladí a přidá se 4/5/-imidazol-aldehyd vzorce II buď po malých částech v pevné formě, nebo po kapkách v tetrahydrofuranu. Po přidání se reakční směs refluxuje tak dlouho, dokud nezreaguje všechno 4/5/-imidazol-aldehyd vzorce II. Reakční doba se mění v rozsahu jedné až pěti hodin.

Sloučeniny vzorce IV se dále oxidují například oxidem manganitým za vzniku sloučenin obecného vzorce V, které se nechají reagovat s dalším Grignardovým činidlem vzorce VI, za vzniku sloučenin vzorce I, kde R_4 je OH /VII/. Reakční schéma pro tyto stupně může být ilustrováno následovně:

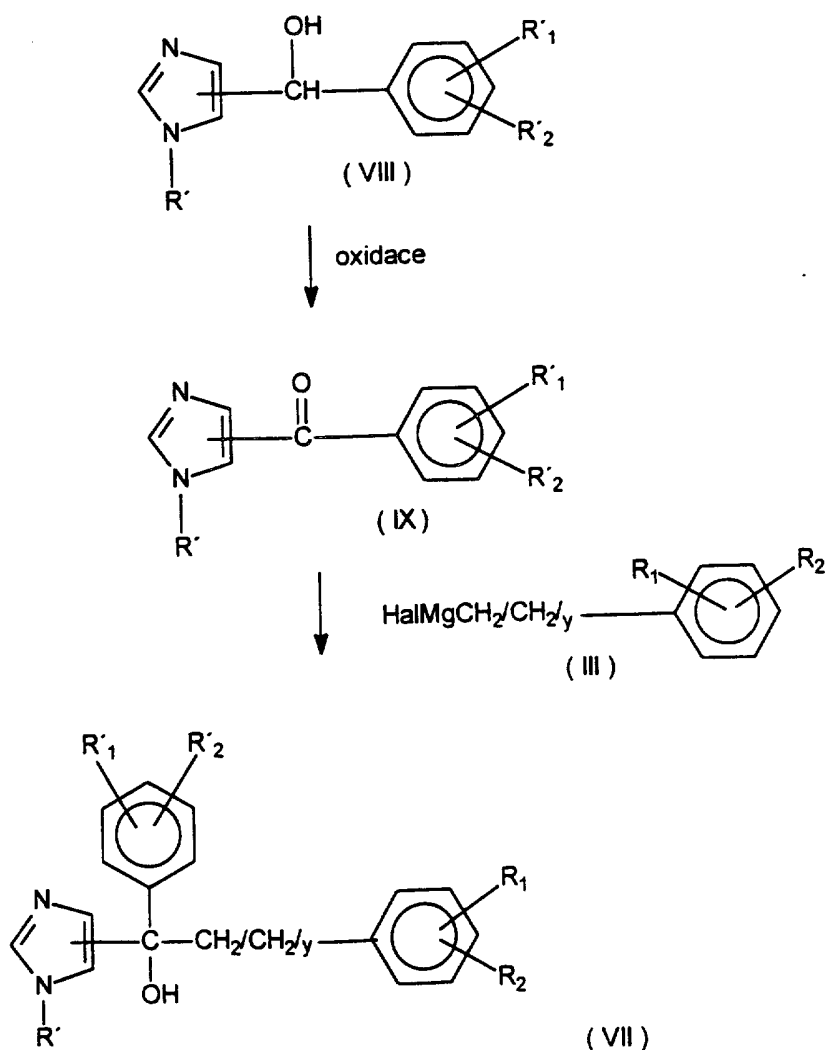


Arylmagnesiumhalogenid vzorce VI se připraví reakcí odpovídající halogenované aromatické sloučeniny s hořčíkovými hoblinami obvyklým způsobem.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být také připraveny reakcí 4/5/-imidazol-aldehydu obecného vzorce II s arylmagnesiumhalogenidem vzorce VI za vzniku následujících sloučenin obecného vzorce VIII

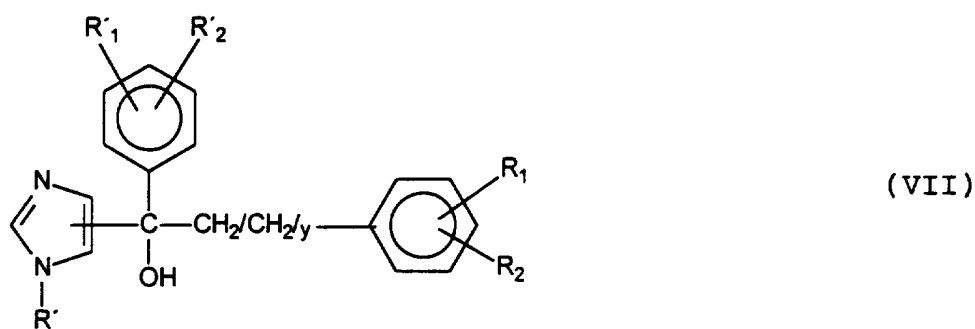


Sloučeniny obecného vzorce VIII se dále oxidují například oxidem mangančitým za vzniku sloučenin obecného vzorce IX, které se dále nechají reagovat s Grignardovým činidlem vzorce III, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, kde R_4 znamená OH - vzorec VII. Reakční schéma pro tyto stupně může být ilustrováno následovně:

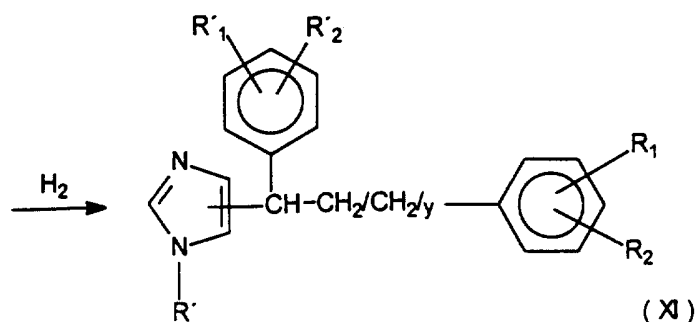
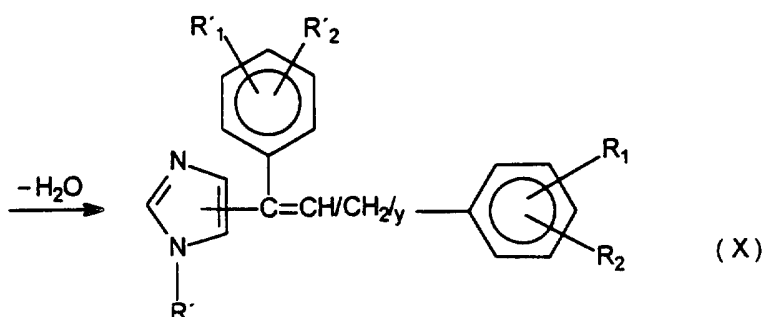


Podle vynálezu, se sloučeniny obecného vzorce I, kde R_4 a R_5 jsou oba vodík nebo spolu tvoří vazbu, se připraví dehydratací sloučenin obecného vzorce I, kde R_4 je OH a katalytickou adicí vodíku v druhém stupni. Voda se eliminuje obvyklými metodami, tj. zahříváním s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou nebo zahříváním se suchým hydrogensíranem draselný. Nenasycené sloučeniny vzorce X /sloučeniny vzorce I, kde R_4 a R_5 spolu tvoří vazbu/ se izolují a potom hydrogenují. Alternativně mohou být hydrogenovány přímo v kyselém médiu bez předchozí izolace. Hydrogenace se obvykle provádí při teplotě místnosti za dobrého míchání v alkoholu, například ethanolu, za přítomnosti katalyzátoru v atmosféře vodíku. Vhodnými katalyzátory jsou například, oxid platiny, palladium na uhlí nebo Raney-nikl.

Reakční schéma pro tyto stupně mohou být ilustrovány následovně:



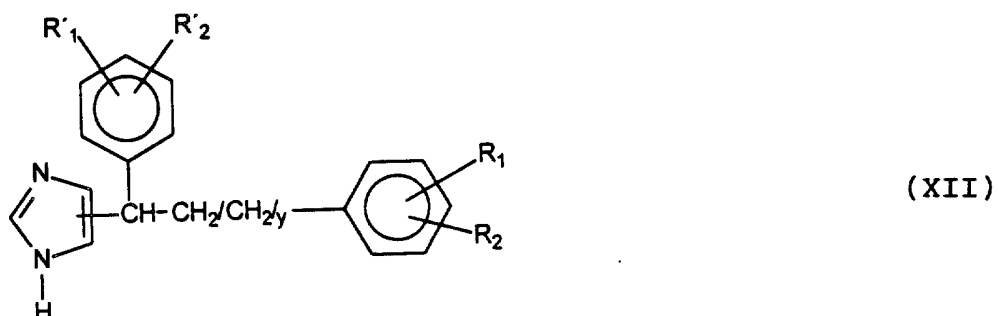
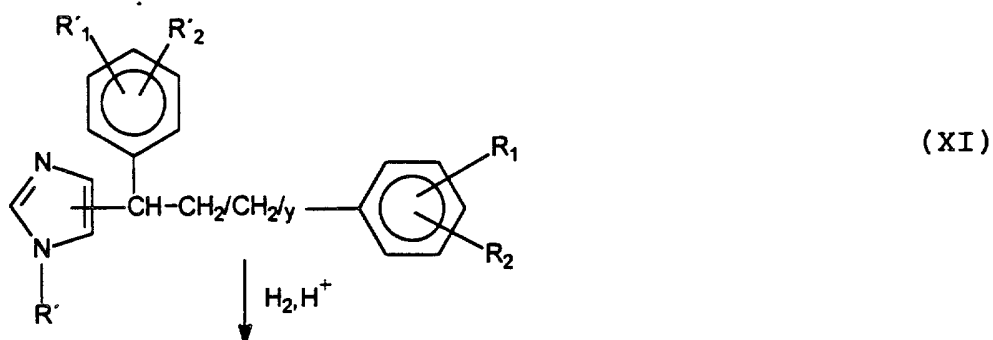
kde R' , R_1 , R_2 , R_1' , R_2' a y mají shora definovaný význam



kde R' , R_1 , R_2 , R_1' , R_2' a y mají shora definovaný význam.

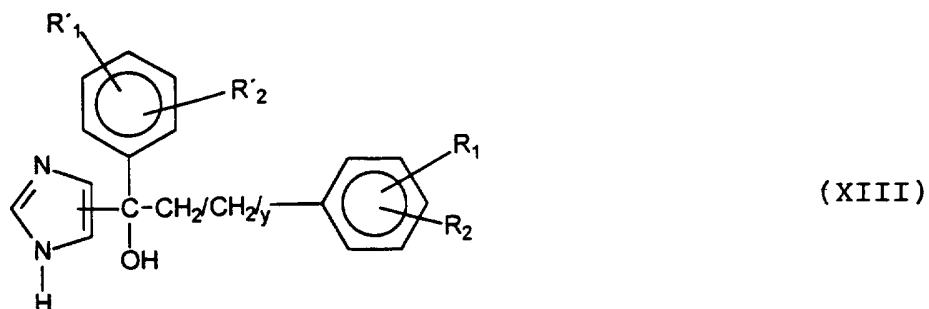
Jestliže R' je substituovaný nebo nesubstituovaný benzyl, může být tato skupina také odstraněna hydrogenací. V takovém případě se hydrogenace provádí v kyselém médiu jako je směs kyseliny chlorovodíkové a ethanolu při zvýšené teplotě.

Reakční schéma této hydrogenace, která vede ke sloučeninám vzorce I, kde R' , R_4 a R_5 jsou každý vodík, může být ilustrována následovně:



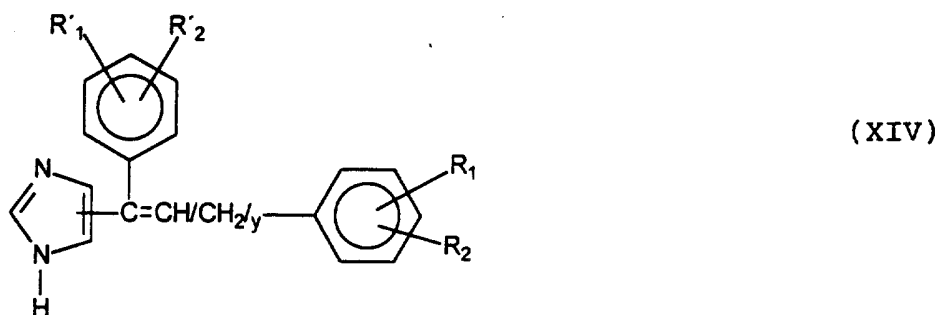
Jinou metodou pro odstranění benzylové R' skupiny je reakce transferu vodíku, ve které se výchozí sloučenina vzorce XI refluxuje s mravenčanem amonným a 10% Pd/C ve vhodném alkoholu, jako je methanol nebo ethanol, nebo v jejich vodném roztoku. Sloučeniny vzorce XII mohou také být připraveny přímo ze sloučenin vzorce X reakcí transferu vodíku s mravenčanem amonným nebo hydrogenací současně dvojně vazby a chránicí benzylové skupiny. Sloučeniny vzorce XII mohou být také připraveny přímo ze sloučenin vzorce VII reakcí transferu vodíku, ve které se výchozí sloučenina vzorce VII refluxuje s mravenčanem amonným a 10% Pd/C v kyselém médiu jako je kyselina octová.

Sloučeniny vzorce XII mohou být také připraveny ze sloučenin vzorce VII, kde R' je substituovaný nebo nesubstituovaný benzyl, odstraněním prvního benzylového R' reakcí transferu vodíku metodou popsanou shora, za vzniku sloučenin vzorce XIII:



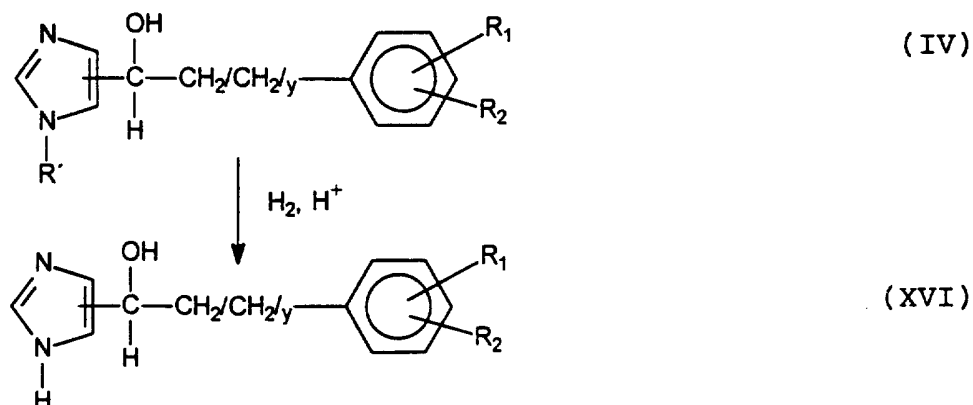
kde R_1 , R_2 , R_1' , R_2' a y mají shora definovaný význam.

Benzylická R' může být odstraněna hydrogenací. Sloučeniny obecného vzorce XIII se dále dehydratují metodami popsány shora, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, kde R_4 a R_5 spolu tvoří vazbu /XIV/.



Sloučeniny obecného vzorce XIV se dále hydrogenují metodami popsány dříve, za vzniku sloučenin obecného vzorce XII.

Benzylická R' může být odstraněna již před oxidační reakcí metodami dříve popsány. Reakční schéma pro tuto hydrogenaci může být znázorněno následovně:



Grignardova činidla /III/ a /VI/ nemohou být připravena, když substituenty jsou OH, CH₂OH nebo NH₂. Sloučeniny obecného vzorce I, kde jeden nebo více ze substituentů R₁, R₂, R₁' a R₂' jsou OH, CH₂OH nebo NH₂, mohou být připraveny následujícími metodami.

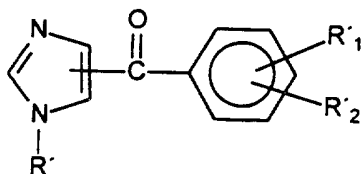
Sloučeniny obecného vzorce I, kde jeden nebo více ze substituentů R₁, R₂, R₁' a R₂' jsou OH mohou být připraveny reakcí 4/5/-imidazolových derivátů vzorce II nejprve s Grignardovým činidlem vzorce III a potom s činidlem vzorce VI nebo v opačném pořadí, jestliže substituent/substituenty buď ve sloučenině vzorce III, nebo VI nebo v obou, jsou OCH₂Ph nebo OTHP /THP = tetrahydropyranyl/ a potom katalytickou hydrogenací metodami popsány pro hydrogenaci benzylické R'skupiny. Jestliže je R' chránicí benzylová skupina může být odstraněna současně. Jinou metodou je dealkylace sloučenin obecného vzorce I, kde substituent/substituenty jsou OCH₃ jejich reakcí s BBr₃, což je uvedeno jako příklad.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde jeden nebo více substituentů R₁, R₂, R₁' a R₂' jsou CH₂OH mohou být připraveny z odpovídajících sloučenin, kde substituent/substituenty jsou CN, běžnými metodami, tj. hydrolýzou nitrilové skupiny a potom redukcí acidické skupiny.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde jeden nebo více ze substituentů R₁, R₂, R₁' a R₂' jsou NH₂ mohou být připraveny hydrogenací odpovídajících sloučenin, kde substituent/substituenty jsou NO₂. Také může být hydrogenována chránicí benzylová skupina.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde jeden nebo více ze substituentů R₁, R₂, R₁' a R₂' jsou CN, mohou být připraveny z odpovídajících sloučenin, kde jeden nebo více substituentů jsou NH₂ diazotací. Sloučeniny obecného vzorce I, kde jeden nebo více substituentů R₁, R₂, R₁' a R₂' jsou halogen, mohou být popřípadě připraveny stejnou metodou.

Jinou metodou přípravy sloučenin obecného vzorce I je McMurryho reakce, která zahrnuje reduktivní spojení benzoylimidazolu obecného vzorce IX

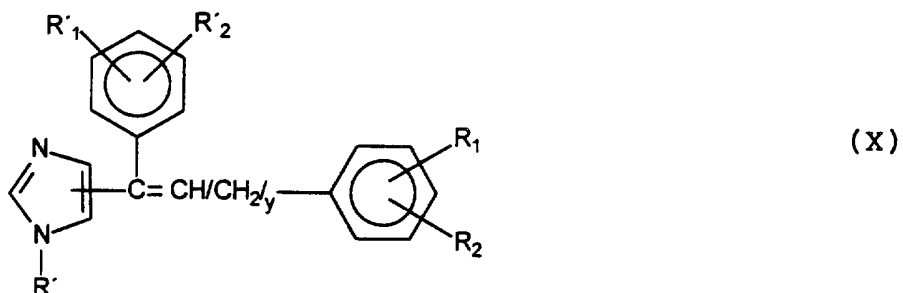


(IX)

a vhodného aldehydu obecného vzorce XV



ve vhodném rozpouštědle jako je tetrahydrofuran nebo dimethoxyethan, za přítomnosti titanového činidla s nízkým mocentstvím, v inertní atmosféře, například v dusíku nebo argonu, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, kde R_4 a R_5 spolu tvoří vazbu - vzorec X



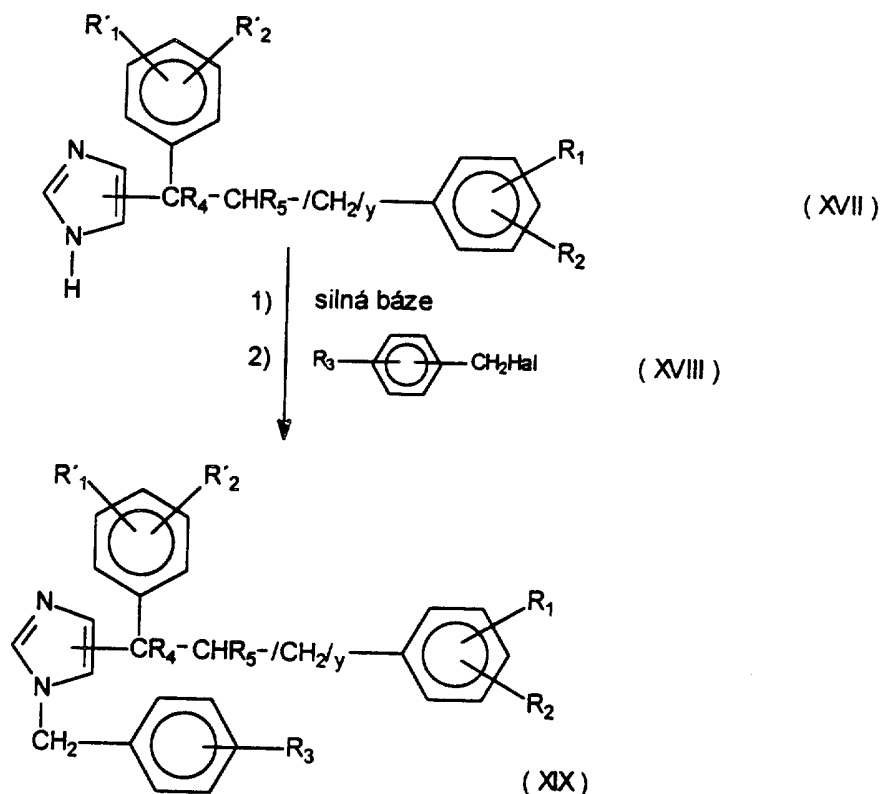
Nenasycené sloučeniny vzorce X se dále hydrogenují jak je popsáno shora. Aldehyd vzorce XV se připraví z odpovídajícího alkoholu obvyklým způsobem.

Jestliže se připravují sloučeniny obecného vzorce X, kde R_1' a/nebo R_2' jsou CH_2OH , NH_2 nebo CN , mohou být připraveny shora popsanými metodami.

Sloučeniny obecného vzorce X, kde R_1' a/nebo R_2' jsou OH a R_1 a R_2 mají shora definovaný význam, mohou být připraveny McMurryho reakcí ze sloučenin obecného vzorce IX, kde R_1' a/nebo R_2' jsou OH, které mohou být připraveny katalytickou hydrogenací sloučenin obecného vzorce IX, kde R_1' a/nebo R_2' jsou OCH_2PH nebo OTHP metodami popsanými shora. Alternativně může být hydrogenace provedena před oxidační reakcí. Jestliže R' je chránící benzylová skupina, může být odstraněna současně. Jinou metodou je dealkylace sloučenin obecného vzorce IX, kde R_1' a/nebo R_2' jsou OCH_3 , jejich reakcí například s BBr_3 .

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1' a/nebo R_2' jsou OH a R_1 a R_2 mají dříve definovaný význam, mohou být připraveny McMurryho reakcí, ve které se aldehyd vzorce XV nechá reagovat s ketonem vzorce IX, kde R_1' a/nebo R_2' jsou OCH_2PH nebo OTHP, za vzniku sloučeniny vzorce X, kde R_1' a/nebo R_2' jsou OCH_2PH nebo OTHP a R_1 a R_2 mají shora definovaný význam, která se dále hydrogenuje za vzniku sloučenin obecného vzorce XII, kde R_1' a/nebo R_2' jsou OH. Sloučeniny obecného vzorce I, kde R' je benzyl, mohou

být připraveny benzylací odpovídajících sloučenin, kde R' je vodík. Výchozí sloučenina se nejprve zpracuje se silnou bází jako je hydroxid sodný ve vodě nebo hydridem sodným ve vhodném rozpouštědle, například dimethylformamidu, za vzniku imidazolové soli alkalického kovu a potom ve druhém stupni přidáním benzylohalogenidu k této sloučenině. Reakční schéma může být ilustrováno následovně:



Volné OH, CH_2OH a NH_2 substituenty musí být během benzylační reakce chráněny.

Další metodou přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde jeden nebo více ze substituentů R_1 , R_2 , R'_1 a R'_2 jsou NO_2 je nitrace odpovídajících sloučenin, kde jeden nebo více substituentů jsou H.

Sloučeniny obecného vzorce I, jejich netoxické, farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami nebo jejich směsi mohou být podávány parenterálně, intravenózně nebo orálně. Typicky je účinné množství sloučeniny kombinováno se vhodným farmaceuticky přijatelným nosiče. Výraz "účinné množství", který je zde použit, představuje taková množství, která poskytují požadovanou účinnost, aniž by způsobovala nežádoucí vedlejší účinky. Přesné množství použité v jednotlivých situacích je závislé na množství faktorů jako je metoda podání, typ savce, podmínky, za jakých je derivát podáván atd., a samozřejmě na struktuře sloučeniny.

Farmaceutické sloučeniny, které se typicky používají se sloučeninami podle předloženého vynálezu mohou být pevné nebo kapalné a obecně jsou vybírány podle zamýšleného způsobu podání. Tak například pevné nosiče zahrnují laktozu, sacharozu, želatinu a agar, zatímco kapalné nosiče zahrnují vodu, sirup, podzemnicový a olivový olej. Další vhodné nosiče jsou dobře známé odborníkům v oboru farmaceutických přípravků. Kombinace sloučeniny a vhodného nosiče může být tvarována do různých přijatelných forem jako jsou tablety, kapsle, čípky, roztoky, emulze a prášky.

Sloučeniny podle vynálezu jsou zejména cenné jako činidla inhibující aromatázu a jsou proto použitelné při léčbě chorob závislých na estrogenu, například rakovině prsu.

Estrogeny jsou hlavní steroidy ve fyziologii a funkci normálního vývoje prsu a pohlavních orgánů u žen. Naproti tomu je známo, že estrogeny stimulují růst rakovin závislých na estrogenu, zejména rakovin prsu a endometria a mohou zvyšovat riziko vývinu rakoviny prsu, jestliže se podávají ve farmakologických dávkách po dlouhou dobu. Nadměrná produkce estradiolu může také působit jiné, benigní poruchy v orgánech, závislých na hormonech. Důležitost estrogenů jako stimulatorů a/nebo regulátorů růstu rakoviny je zřetelně zdůrazněna skutečností, že antiestrogeny dosáhly ústřední postavení při léčbě rakovin prsu bohatých na receptory estrogenu. Antiestrogeny působí navázáním na receptory estrogenu a tak inhibují biologické účinky estrogenu. Jinou cestou blokování účinku estrogenu je inhibice syntézy estrogenů. Této bylo dosaženo klinicky u aminoglutethimidu nespecifického inhibitoru syntézy steroidů. Syntéza estrogenu by mohla být specificky blokována inhibicí enzymu aromatázy, který je klíčovým enzymem v biologické dráze estrogenu. Inhibice aromatázy je důležitá, protože některé tumory prsu syntetizují estradiol a estron in situ, a tím plynule stimulují růst /Alan Lipton a spol., Cancer 59 : 779 až 782, 1987/.

Schopnost sloučenin podle vynálezu inhibovat enzym aromatázu, byla testována studií in vitro podle M. Pasanena /Biological Research in Pregnancy, sv. 6, č. 2, 1985, str. 94 až 99/. Byla jako enzym použita lidská aromatáza. Tento enzym byl připraven z lidské placenty, která je na enzym bohatá. Mikrosomální frakce /100 000 x g precipitát/ byla připravena odstředováním. Enzymový přípravek byl použit bez dalšího čištění. Testované sloučeniny byly přidány k 100 000 dpm 1,2-³H/-androsten-3,17-dionu a NADPH generujícímu systému. Koncentrace testovaných sloučenin byly 0,001, 0,01, 0,1 a 1,0 mM. Inkubace byla provedena při 37 °C po 40 min. Aromatizace 1,2-³H/-androsten-3,17-dionu vede k produkci ³H₂O. Tritiovaná voda a tritiovaný substrát byly snadno odděleny Sep-Pak^R minikolonou, která absorbuje steroid, ale nechává volně protékat vodu. Radioaktivita byla hodnocena kapalinovým scintilačním čítačem. Inhibice aromatázy byla hodnocena porovnáním ³H₂O-radioaktivity u vzorků, obsahujících inhibitor a kontrolních vzorků bez inhibitoru. Hodnoty IC-50 byly vypočteny jako koncentrace, které inhibují aktivitu enzymu o 50 %. Tyto koncentrace jsou uvedeny v tabulce 2.

Aktivita /desmolasa/ štěpení vedlejšího řetězce cholesterolu /CSCC/ byla měřena podle metody Pasanena a Pelkonena /Steroids 43 : 517 až 527, 1984/. Inkubace byly prováděny v 1,5 ml Eppendorfových zkumavkách z plastické hmoty a bylo použito Eppendorfova vibrátoru, odstředivky a inkubátoru. Ve 300 μ l inkubačním objemu byl připraven substrát /5 μ M/ podle Hanukoglua a Jefcoatea /J. Chromatogr. 190: 256 až 262, 1980/ a bylo přidáno 100 000 dpm radioaktivního 3 H-4-cholesterolu /čistota této sloučeniny byla kontrolována TLC/ v 0,5% Tweenu 20, 10 mM $MgCl_2$, 5 μ M kyanoketonu a 2 mM NADPH. Kontroly obsahovaly všechny shora uvedené substance ale enzymový preparát byl před inkubací inaktivován přidavkem 900 μ l methanolu. Mitochondriální frakce /1 mg proteinu/ z lidské placenty nebo hovězích nadledvinek byla použita jako zdroj enzymu. Po 30 minutách inkubace při 37 °C byla reakce ukončena přidavkem 900 μ l methanolu. Ke každému inkubátu bylo přidáno 1 500 dpm markeru 14 C-4-pregnenolonu a zkumavky byly intenzivně třepány. Po 10 minutách ekvibrace byly methanolem srážené proteiny odděleny odstředěním /8 000 x g po 2 min/ a supernatant byl odsát do 1 ml plastické injekční stříkačky a vložen na předem ekvilibrovanou /75 % methanol/ minikolonu. Kolona byla promyta jedním ml 75 % methanolu a potom 3 ml 80% methanolu. 80% methanolvý eluát byl sbírán do odměrné nádoby a bylo přidáno 10 ml scintilační kapaliny. Radioaktivita byla počítána za použití dvojmo značeného programu na kapalinovém scintilačním čítači /LKB RackBeta/. Typické aktivity pro placentální přípravek enzymu a enzymový přípravek hovězích nadledvinek byly 0,5 až 3 a 50 až 100 pmol vytvořeného pregnenolonu/mg proteinu/min.

V inhibičních pokusech byla substance /konečná koncentrace v rozmezí od 1 do 1 000 μ M/ k inkubační směsi v objemu 10 až 20 μ l, obvykle jako methanolvý nebo ethanolový roztok. Stejný objem rozpouštědla byl přidán do kontrolních inkubačních lahvíček. IC-50 hodnoty /koncentrace působící 50% inhibicí/ byly stanoveny graficky a jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 1

Testované sloučeniny

Č. název

-
1. 4-[1-/4-fluorfenyl/-5-fenylpentyl]-1H-imidazol
 2. 4-[1-/4-fluorfenyl/-5-/2-methylfenyl/pentyl]-1H-imidazol
 3. 4-[1-/4-fluorfenyl/-5-/3-methylfenyl/pentyl]-1H-imidazol
 4. 4-[1-/4-fluorfenyl/-5-/4-methylfenyl/pentyl]-1H-imidazol
 5. 4-[5-/3,5-dimethylfenyl/-1-/4-fluorfenyl/pentyl]-1H-imidazol
 6. 4-/1,5-difenylpentyl/-1H-imidazol
 7. 4-/1,3-difenylpropyl/-1H-imidazol
 8. 1-benzyl-5-/1,3-difenylpropyl/-1H-imidazol
 9. 4-[1-/4-fluorfenyl/-3-fenylpropyl]-1H-imidazol
 10. 4-[1-/4-fluorfenyl/-4-fenylbutyl]-1H-imidazol
 11. 4-[1-/4-fluorfenyl/-5-/3-methoxyfenyl/pentyl]-1H-imidazol
 12. 4-[1-/4-fluorfenyl/-5-/4-ethoxyfenyl/pentyl]-1H-imidazol
 13. 4-[1-/4-fluorfenyl/-5-/2,6-dimethylfenyl/pentyl]-1H-imidazol
 14. 4-[1,3-bis/4-fluorfenyl/propyl]-1H-imidazol
 15. 4-[1,4-bis/4-fluorfenyl/butyl]-1H-imidazol

Tabulka 2

Inhibice lidské aromatázy a desmolázy /CSCC/ testovanými sloučeninami. IC-50 představuje koncentraci, která inhibuje enzym z 50 %.

Sloučenina č.	IC-50 μmol/l	IC-50 CSCC μmol/l
1	2,8	19
2	3,5	16
3	3,8	57
4	8,5	170
5	7,5	80
6	25	
7	4,5	7,5
8	30	
9	0,72	22
10	0,75	31
11	2,6	12
12	3	22,5
13	7,7	31
14	2,2	22
15	0,63	29

Akutní toxicita, LD₅₀, byla stanovena za použití mladých dospělých samic myší kmene NMRI. Podání testovaných sloučenin bylo provedeno orálně. LD₅₀ hodnoty testovaných sloučenin obecného vzorce I byly 400 mg/kg nebo vyšší.

Denní dávka pro pacienty se mění od asi 20 do asi 200 mg, při orálním podání.

Následující příklady ilustrují vynález

¹H NMR spektra byla stanovena pomocí přístroje Bruker WP 80 DS /80 MHz/. Referenční látkou byl tetramethylsilan. MS spektra byla stanovena na přístroji Kratos MS80RF Autoconsole.

Příklad 1

4-[1-/4-fluorfenyl/-5-fenylpentyl]-1H-imidazol

a/ 1-benzyl-5-/1-hydroxy-5-fenylpentyl/-1H-imidazol

2,1 g hořčikovými hoblin se pokryje 60 ml suchého tetrahydrofuranu. Roztok 4-fenylbutylbromidu /18,8 g/ ve 20 ml suchého tetrahydrofuranu se potom přidá po kapkách ke směsi takovou rychlostí, že se udržuje klidná reakce. Po ukončení přidávání se reakční směs refluxuje další jednu hodinu a ochladí se na teplotu místnosti. Reakční směs se potom přikape k roztoku 1-benzyl-5-imidazolkarbaldehydu /6,5 g/ v 80 ml tetrahydrofuranu při 60 °C. Po ukončení přidávání se reakční směs refluxuje 2 hodiny, ochladí a nalije do studené vody. Tetrahydrofuran se odpaří a k roztoku se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková. Produkt, který se oddělí jako olej, se extrahuje methylenchloridem a odpaří se do sucha.

b/ 4-/1-Hydroxy-5-fenylpentyl/-1H-imidazol

1-Benzyl-5-/1-hydroxy-5-fenylpentyl/-1H-imidazol-hydrochlorid /8,5 g/, připravený ve stupni a, se hydrogenuje ve směsi 100 ml 2N kyseliny chlorovodíkové a 10 ml ethanolu při 60 °C za přítomnosti Pd/c jako katalyzátoru /10%/. Po skončení spotřeby vodíku se reakční směs ochladí, zfiltruje a odpaří do sucha. Přidá se voda a směs se zalkalizuje hydroxidem sodným. Produkt se potom extrahuje methylenchloridem, který se promyje vodou, suší síranem sodným a odpaří do sucha. Zbytkem je produkt ve formě báze a použije se jako takový ve stupni c.

¹H NMR /jako báze, MeOH-d₄ + kapka CDCl₃/:

1,2-2,0 /m, 6H/, 2,61 /zkřížený t, 2H/, 4,65 /t, 1H/, 6,91 /dd, 1H/, 7,0-7,3 /m, 5H/, 7,56 /d, 1H/

c/ 4-/1-oxo-5-fenylpentyl/-1H-imidazol

5,5 g 4-/1-hydroxy-5-fenylpentyl/-1H-imidazolu a 7,0 g oxidu manganického se refluxuje za míchání v tetrachlorethylenu po čtyři hodiny. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se odpaří do sucha. Přidá se voda a produkt se extrahuje do methylenchloridu. Spojené extrakty se promyjí vodou a odpaří se do sucha.

d/ 4-[1-/4-fluorfenyl/-1-hydroxy-5-fenylpentyl]-1H-imidazol

0,52 g hořčkových hoblin se překryje 60 ml suchého tetrahydrofuranu. Potom se ke směsi přikape roztok 1-brom-4-fluorbenzenu /3,8 g/ v 60 ml suchého tetrahydrofuranu takovou rychlostí že se udržuje klidná reakce. Po přidávání se reakční směs refluxuje další jednu hodinu a ochladí se na teplotu místnosti. Reakční směs se potom přikape k roztoku 4-/1-oxo-5-fenylpentyl/-1H-imidazolu /3,8 g/ ve 40 ml tetrahydrofuranu při 60 °C. Po ukončení přidávání se reakční směs refluxuje 3 hodiny, ochladí a nalije do studené vody. Tetrahydrofuran se odpaří a přidá se konc. kyselina chlorovodíková k roztoku. Produkt se extrahuje jako hydrochloridová sůl do methylenchloridu. Spojené methylenchloridové extrakty se potom odpaří do sucha.

e/ 4-[1-/4-fluorfenyl/-5-fenyl-1-pentenyl]-1H-imidazol

Hydrochlorid 4-[1-/4-fluorfenyl/-1-hydroxy-5-fenylpentyl]-1H-imidazolu /5,0 g/ a 30,0 g bezvodého hydrogensíranu draselného se zahřívá na 150 °C 4 hodiny. Směs se ochladí a pro rozpuštění produktu se přidá 90 ml ethanolu. Směs se potom zfiltruje a filtrát se odpaří na malý objem. Přidá se voda a směs se zalkalizuje hydroxidem sodným. Produkt se extrahuje do methylenchloridu, promyje se vodou a odpaří do sucha. Připraví se hydrochloridová sůl pomocí suchého chlorovodíku v suchém ethylacetátu.

¹H NMR /jako báze, CDCl₃/:

1,5-2,7 /m, 6H/, 4,8 /široký s, 1H/, 6,34 /t, 1H/, 6,48 /široký s, 1H/, 6,9-7,4 /m, 9H/, 7,52 /široký s, 1H/.

Použitím stejného způsobu je možno připravit následující sloučeniny podle předloženého vynálezu:

4-[1-/4-fluorfenyl/-5-/3-methylfenyl/-1-pentenyl]-1H-imidazol,
 4-[1-/4-fluorfenyl/-5-/4-methylfenyl/-1-pentenyl]-1H-imidazol,
 4-[1-/4-fluorfenyl/-5-/2-methylfenyl/-1-pentenyl]-1H-imidazol,
 4-[5-/3,5-dimethylfenyl/-1-/4-fluorfenyl/-1-pentenyl]-1H-imidazol,
 4-[1-/4-fluorfenyl/-5-/3-methoxyfenyl/-1-pentenyl]-1H-imidazol,
 4-[5-/3,5-dimethoxyfenyl/-1-/4-fluorfenyl/-1-pentenyl]-1H-imidazol.

f/ 4-[1-/4-Fluorfenyl/-5-fenylpentyl]-1H-imidazol

Hydrochlorid 4-[1-/4-fluorfenyl/-5-fenyl-1-pentenyl]-1H-imidazolu /2,0 g/ se rozpustí v ethanolu a přidá se katalytické množství 10% Pd/C. Reakční směs se intenzivně míchá při teplotě místnosti v atmosféře vodíku do ukončení jeho spotřeby. Směs se zfiltruje a filtrát se odpaří do sucha. Zbytek, kterým je produkt, se čistí rychlou chromatografií za eluce směsí methylenchloridu a methanolu. Výtěžek 82 %.

^1H NMR /jako báze, CDCl_3 /:

1,1-2,7 /m, 8H/, 3,84 /t, 1H/, 6,71 /široký s, 1H/, 6,80-7,38 /m, 9H/, 7,47 /široký s, 1H/, 9,22 /široký s, 1H/.

Použitím stejného postupu se připraví následující sloučeniny, které jsou uvedeny jako příklad:

4-[1-/4-fluorfenyl/-5-/3-methylfenyl/pentyl]-1H-imidazol

MS: 322 /20, M^+ ./, 189 /28/, 176 /38/, 175 /72/, 149 /100/, 125 /20/, 121 /14/, 109 /42/, 105 /16/, 97 /21/

^1H NMR /jako HCl-sůl, MeOH-d_4 /:

1,1-2,7 /m, 8H/, 2,27 /s, 3H/, 4,06 /t, 1H/, 6,7-7,5 /m, 8H/, 7,37 /d, 1H/, 8,77 /d, 1H/

4-[1-/4-fluorfenyl/-5-/4-methylfenyl/pentyl]-1H-imidazol

^1H NMR /jako HCl sůl, MeOH-d_4 /:

1,1-2,7 /m, 8H/, 2,26 /s, 3H/, 4,05 /t, 1H/, 6,8-7,6 /m, 9H/, 8,78 /d, 1H/

4-[1-/4-fluorfenyl/-5-/2-methylfenyl/pentyl]-1H-imidazol

MS: 322 /5E, M^+ ./, 189 /30/, 176 /55/, 175 /100/, 148 /18/, 121 /12/, 105 /42/, 101 /11/, 79 /12/, 77 /13/

^1H NMR /jako HCl sůl, MeOH-d_4 /:

1,1-2,7 /m, 8H/, 2,24 /s, 3H/, 4,11 /t, 1H/, 6,9-7,5 /m, 9H/, 8,79 /d, 1H/

4-[5-/3,5-dimethylfenyl/-1-/4-fluorfenyl/pentyl]-1H-imidazol

MS: 336 /47, M^+ ./, 189 /90/, 176 /67/, 175 /100/, 166 /13/, 148 /16/, 121 /12/, 119 /16/, 91 /14/

^1H NMR /jako HCl sůl, MeOH-d_4 /:

1,1-2,6 /m, 8H/, 2,22 /s, 6H/, 4,09 /t, 1H/, 6,6-7,4 /m, 7H/, 7,40 /široký s, 1H/, 8,80 /široký s, 1H/

4-[1-/4-fluorfenyl/-5-/3-methoxyfenyl/pentyl]-1H-imidazol
 4-[5-/3,5-dimethoxyfenyl/-1-/4-fluorfenyl/pentyl]-1H-imidazol.

Příklad 2

4-/1,3-Difenylpropyl/-1H-imidazol
 a/ 1-benzyl-5-/1-oxo-3-fenylpropyl/-1H-imidazol

1-Benzyl-5-/1-hydroxy-3-fenylpropyl/-1H-imidazol se oxiduje oxidem mangančitým, v tetrachlorethylenu jak je popsáno v příkladu 1c/.

^1H NMR /jako báze, CDCl_3 /:

3,03 /m, 4H/, 5,53 /s, 2H/, 7,07-7,4 /m, 10H/, 7,60 /s, 1H/, 7,77 /s, 1H/

Použití stejného postupu se například připraví následující sloučeniny podle vynálezu:

1-benzyl-5-[5-/2,6-dimethylfenyl/-1-oxopentyl]-1H-imidazol, t.t. hydrochloridu 175 až 180 °C.

1-Benzyl-5-/1-oxo-5-fenylpentyl/-1H-imidazol, t.t. hydrochloridu 185 až 189 °C.

b/ 1-Benzyl-5-/1-hydroxy-1,3-difenylpropyl/-1H-imidazol

Grignardovo činidlo se připraví z 5,0 g brombenzenu a 0,76 g Mg hoblin v tetrahydrofuranu. Tento roztok se potom přidá ke 3,1 g 1-benzyl-5-/1-oxo-3-fenylpropyl/-1H-imidazolu v tetrahydrofuranu a reakční směs se 3 hodiny refluxuje. Směs se potom nalije do studené vody, odpaří se tetrahydrofuran a roztok se okyselí kyselinou chlorovodíkovou. Odfiltruje se hydrochlorid produktu, promyje se toluenem a suší. T.t. 196 až 198 °C.

Za použití stejného postupu se například připraví následující sloučeniny podle vynálezu:

1-benzyl-5-/1-hydroxy-1,5-difenylpentyl/-1H-imidazol, t.t. jako hydrochlorid 193 až 196 °C.

1-benzyl-5-[5-/2,6-dimethylfenyl/-1-hydroxy-1-fenylpentyl]-1H-imidazol, t.t. hydrochloridu 190 až 192 °C.

c/ 1-Benzyl-5-/1,3-difenylpropyl/-1H-imidazol

1-Benzyl-5-/1-hydroxy-1,3-difenylpropyl/-1H-imidazol se zpracuje s bezvodým hydrogensíranem draselným při 150 °C jak je popsáno v příkladu 1e/. Dvojná vazba získaného meziproductu, 1-benzyl-5-/1,3-difenyl-1-propenyl/-1H-imidazolu, se hydrogenuje jak je popsáno v příkladu 1f/. T.t. hydrochloridové soli je 154 až 174 °C /z diethyletheru/.

^1H NMR /jako HCl sůl, MeOH-d_4 /:

2,2-2,7 /m, 4H/, 3,90 /t, 1H/, 5,12 /AB g, střed kvartetu, 2H/, 6,90-7,37 /m, 15H/, 7,70 /široký s, 1H/, 8,88 /d, 1H/.

Použitím stejného postupu se například připraví následující sloučeniny:

1-benzyl-5-/1,5-difenylpentyl/-1H-imidazol

^1H NMR /jako báze, CDCl_3 /:

1,18-2,61 /m, 8H/, 3,56 /t, 1H/, 4,59 a 4,81 /AB q, 2H/, 6,76-7,40 /m, 17H/

1-benzyl-5-[5-/2,6-dimethylfenyl/-1-fenylpentyl]-1H-imidazol

d/ 4-/1,3-difenylpropyl/-1H-imidazol

1-Benzyl-5-/1,3-difenylpropyl/-1H-imidazol se hydrogenuje ve směsi 2H kyseliny chlorovodíkové a ethanolu při 60 °C s 10% Pd/C jako katalyzátorem. Produkt se izoluje jako v příkladu 1b/ a čistí se rychlou chromatografií směsí methylenchloridu a methanolu /9,5 : 0,5/. Výtěžek 73 %.

^1H NMR /jako báze, CDCl_3 /:

2,1-2,7 /m, 4H/, 3,88 /t, 1H/, 6,71 /široký s, 1H/, 7,01-7,26 /m, 10H/, 7,30 /d, 1H/, 10,5 /široký s, 1H/

Použitím stejného postupu se například připraví následující sloučenina:

4-/1,5-difenylpentyl/-1H-imidazol

^1H -NMR /jako HCl sůl, MeOH-d_4 /:

1,2-2,3 /m, 6H/, 2,57 /zkřížený t, 2H/, 4,05 /t, 1H/, 7,05-7,40 /m, 11H/, 8,73 /d, 1H/

Příklad 3

1-Benzyl-4-/1,3-difenylpropyl/-1H-imidazol

2,0 g benzylbromidu v 5 ml toluenu se přikape ke směsi 4-/1,3-difenylpropyl/-1H-imidazolu /2,6 g/, 48% NaOH, toluenu /20 ml/ a tetrabutylamoniumbromidu /0,2 g/ při teplotě místnosti. Po přidávání se reakční směs míchá při teplotě místnosti 3 hodiny. Přidá se voda a toluenová vrstva se oddělí. Toluenová fáze se potom promyje vodou a odpaří do sucha. Zbytek obsahuje isomery 1-benzyl-4-/1,3-difenylpropyl/-1H-imidazol a 1-benzyl-5-/1,3-difenylpropyl/-1H-imidazol a dříve uvedený se oddělí a čistí rychlou chromatografií /methylenchlorid - methanol 9,5 : 0,5/.

Příklad 4

4-[1,4-bis/4-fluorfenyl/butyl]-1H-imidazol

a/ 1-Benzyl-5-[1-/4-fluorfenyl/-1-hydroxymethyl]-1H-imidazol

Grignardova reakce 4-bromfluorbenzenu a 1-benzyl-5-imidazol-karbaldehydu se provede analogicky příkladu 1a/. Produkt se kry-

taluje jako hydrochloridová sůl z ethylacetátu. Výtěžek 94 %.

^1H NMR /jako báze + MeOH-d_4 /:

5,05 a 5,21 /AB, q, 2H/, 5,64 /s, 1H/, 6,61 /s, 1H/, 6,97-7,1 /m, 4H/, 7,26-7,33 /m, 5H/, 7,41 /s, 1H/
MS: 282 /22, $\text{M}^{+\cdot}$ /, 265 /5/, 191 /18/, 91 /100/

b/ 1-Benzyl-5-[1-/4-fluorfenyl/-1-oxomethyl]-1H-imidazol

Oxidace 1-benzyl-5-[1-/4-fluorfenyl/-1-hydroxymethyl]-1H-imidazolu se provádí jako v příkladu 1c/. Surový produkt se rekrystaluje jako báze z methanolu. Výtěžek 72 %.

^1H NMR /jako báze, CDCl_3 /:

5,62 /s, 2H/, 7,1-7,4 /m, 7H/, 7,5-8,0 /m, 4H/
MS: 280 /46, $\text{M}^{+\cdot}$ /, 123 /13/, 107 /4/, 95 /19/, 91 /100/

c/ 1-Benzyl-5-[1,4-bis/4-fluorfenyl/-1-hydroxybutyl]-1H-imidazol

1-Benzyl-5-[1,4-bis/4-fluorfenyl/-1-hydroxybutyl]-1H-imidazol se připraví analogicky příkladu 1a/ ze 3-/4-fluorfenyl/-1-brompropanu a 1-benzyl-5-[1-/4-fluorfenyl/-1-oxomethyl]-1H-imidazolu. Produkt se čistí rychlou chromatografií.

^1H NMR /jako báze, CDCl_3 /:

1,2-1,4 /m, 1H/, 1,65-1,85 /m, 1H/, 2,1-2,25 /m, 2H/, 2,52 /t, 2H/, 4,73 a 4,81 /AB q, 2H/, 6,75-7,3 /m, 15H/

Použitím stejného postupu se například připraví následující sloučeniny podle vynálezu: 1-benzyl-5-[1-/4-fluorfenyl/-1-hydroxy-3-fenylpropyl]-1H-imidazol

MS: 386 / $\text{M}^{+\cdot}$, 8/ 368 /22/, 281 /100/, 159 /26/, 91 /99/, 65 /34/

1-benzyl-5-[1,3-bis/4-fluorfenyl/-1-hydroxypropyl]-1H-imidazol

MS: 404 / $\text{M}^{+\cdot}$, 2/, 386 /18/, 195 /16/, 281 /33/, 123 /34/, 91 /100/, 65 /20/

1-benzyl-5-[1-/4-fluorfenyl/-1-hydroxy-4-fenylbutyl]-1H-imidazol

MS: 400 / $\text{M}^{+\cdot}$, 2/, 382 /2/, 281 /38/, 191 /3/, 91 /100/, 65 /9/

1-benzyl-5-[1-/4-fluorfenyl/-1-hydroxy-5-/3-methoxyfenyl/pentyl]-1H-imidazol

^1H NMR /jako HCl sůl, MeOH-d_4 /:

1,0-1,8 /m, 4H/, 2,26 /t, 2H/, 2,52 /t, 2H/, 4,71 /s, 3H/, 5,06 a 5,31 /AB q, 2H/, 6,6-7,5 /m, 13H/, 7,7 /s, 1H/, 8,6 /s, 1H/

1-benzyl-5-[5-/2,6-dimethylfenyl/-1-/4-fluorfenyl/-1-hydroxypentyl]-1H-imidazol

MS: 442 / $\text{M}^{+\cdot}$, 19/, 281 /71/, 256 /5/, 191 /7/, 119 /21/, 91 /100/

d/ 4-[1,4-bis/4-fluorfenyl/butyl]-1H-imidazol

1-Benzyl-5-[1,4-bis/4-fluorfenyl/-1-hydroxybutyl]-1H-imidazol /10 g/ se rozpustí v konc. kyselině octové /100 ml/. Do roztoku se přidá 0,1 g palladia na uhlí a 0,8 g mravenčanu amonného. Směs se refluxuje hodinu a ochladí na teplotu místnosti. Roztok se zfiltruje přes křemičitanovou hlinku. Filtrát kyseliny octové se odpaří, zbytek se rozpustí v methylenchloridu a promyje jednou vodou a jednou 2M vodným roztokem hydroxidu sodného. Methylenchloridový roztok se suší síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Produkt se převede na hydrochloridovou sůl suchým chlorovodíkem v diethyletheru. T.t. 135 až 137 °C.

¹H NMR /jako báze, CDCl₃/:

1,4-1,65 /m, 2H/, 1,8-1,95 /m, 1H/, 2,05-2,2 /m, 1H/, 2,5-2,65 /m, 2H/, 3,87 /t, 1H/, 6,7 /s, 1H/, 6,8-7,2 /m, 8H/, 7,5 /s, 1H/

Použitím stejného postupu se například připraví následující sloučeniny podle vynálezu:

4-[1-/4-fluorfenyl/-3-fenylpropyl]-1H-imidazol

¹H NMR /jako báze, CDCl₃/:

2,0-2,7 /m, 4H/, 3,7-4,0 /m, 1H/, 6,7 /s, 1H/, 6,75-7,45 /m, 9H/, 7,57 /s, 1H/

MS: 280 /4, M⁺·/, 189 /9/, 176 /100/, 148 /15/, 121 /9/, 91 /12/

4-[1,3-bis/4-fluorfenyl/propyl]-1H-imidazol

¹H NMR /jako báze, CDCl₃/:

2,1-2,25 /m, 1H/, 2,3-2,6 /m, 3H/, 3,88 /t, 1H/, 6,76 /s, 1H/, 6,9-7,2 /m, 8H/, 7,63 /s, 1H/

MS: 298 /5, M⁺·/, 189 /8/, 176 /100/, 122 /22/, 109 /42/

4-[1-/4-fluorfenyl/-4-fenylbutyl]-1H-imidazol

¹H NMR /jako báze, CDCl₃/:

1,3-2,3 /m, 4H/, 2,6 /t, 2H/, 3,88 /t, 1H/, 6,67 /s, 1H/, 6,7-7,3 /m, 9H/, 7,39 /s, 1H/

MS: 294 /31, M⁺·/, 189 /24/, 175 /100/, 91 /31/

4-[1-/4-fluorfenyl/-5-/3-methoxyfenyl/pentyl]-1H-imidazol

¹H NMR /jako báze, CDCl₃/:

1,1-2,3 /m, 6H/, 2,5 /t, 2H/, 3,76 /s, 3H/, 3,85 /zkřížený t, 1H/, 6,6-7,6 /m, 10H/

MS: 338 /19, M⁺·/, 189 /43/, 175 /70/, 148 /12/, 121 /20/, 36 /100/

4-[1-/4-fluorfenyl/-5-/4-methoxyfenyl/pentyl]-1H-imidazol

¹H NMR /jako báze, CDCl₃/:

1,1-2,3 /m, 6H/, 2,49 /t, 2H/, 3,75 /s, 3H/, 3,8 /zkřížený t, 1H/, 6,6-7,6 /m, 10H/

MS: 338 /10, M^{+} ·/, 189 /20/, 175 /22/, 148 /6/, 121 /22/, 36 /100/

4-[5-/2,6-dimethylfenyl/-1-/4-fluorfenyl/pentyl]-1H-imidazol

^1H NMR /jako báze, CDCl_3 /:

1,25-1,5 /m, 4H/, 1,8-1,95 /m, 1H/, 2,05-2,2 /m, 1H/, 2,25 /s, 6H/, 2,52 /t, 2H/, 3,86 /t, 1H/, 6,71 /s, 1H/, 6,9-7,0 /m, 5H/, 7,1-7,2 /m, 2H/, 7,4 /s, 1H/

MS: 336 /50, M^{+} ·/, 217 /20/, 189 /75/, 175 /100/, 148 /13/, 119 /23/

Příklad 5

1-Benzyl-5-[1-/4-fluorfenyl/-3-fenyl-1-propenyl]-1H-imidazol

Chlorid titaničitý /0,03 mol/ se přikape k míchané suspenzi zinkového prášku /0,06 mol/ v tetrahydrofuranu /30 ml/ při -10°C pod suchým dusíkem. Směs se zahřívá na teplotu refluxu a refluxuje po 1 hodinu. Roztok se ochladí na 0°C a ke směsi se přidá 1-benzyl-5-[1-/4-fluorfenyl/-1-oxomethyl]-1H-imidazol /0,005 mol/ v tetrahydrofuranu /10 ml/ a fenylacetaldehyd /0,006 mol/ v tetrahydrofuranu /10 ml/. Směs se za míchání refluxuje 1 hodinu. Tmavá směs se nalije do vody /60 ml/, tetrahydrofuran se odpaří a směs se extrahuje methylenchloridem /2 x 100 ml/. Methylenchloridový roztok se promyje 2N hydroxidem sodným a vodou, suší se síranem sodným a odpaří se do sucha. Zbytek se čistí rychlou chromatografií.

^1H NMR /jako báze, CDCl_3 /:

3,35 a 3,45 /2d, 2H/, 4,62 a 4,65 /2s, 2H/, 6,03 a 6,20 /2t, 1H/, 6,8-7,3 /m, 15H/, 7,50 a 7,64 /2s, 1H/

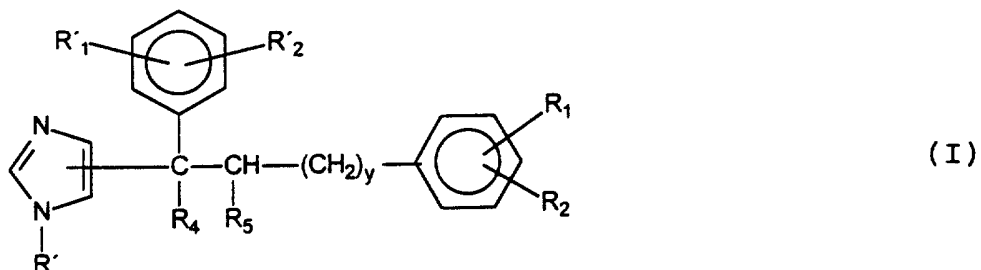
Příklad 6

4-[1,3-bis/4-nitrofenyl/propyl]-1H-imidazol

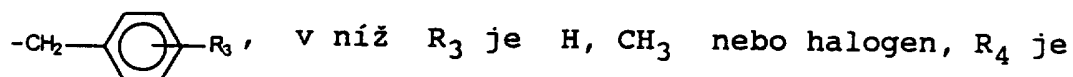
1,8 g /14,6 mmol/ nitrátu močoviny se po malých částech přidá ke směsi 2,7 g /7,3 mmol/ 4-/1,3-difenylpropyl/-1H-imidazolu v 6,4 ml koncentrované kyseliny sírové při teplotě pod 10°C . Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Směs se zalkalizuje 2M hydroxidem sodným a produkt se čistí rychlou chromatografií za použití směsi methylenchlorid - methanol /95 : 5/ jako elučního činidla.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Deriváty 4(5)-diarylalkylimidazolu obecného vzorce I



ve kterém R_1 , R_2 , R_1' a R_2' , jež jsou stejné nebo rozdílné, značí H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , OCH_3 , OH, CH_2OH , NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F nebo halogen, R' je skupina vzorce



H nebo OH a R_5 je H, nebo R_4 a R_5 tvoří společně vazbu, a y je 0 až 4, a jejich netoxické, farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami.

2. Deriváty 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž R_1 , R_2 , R_1' a R_2' , jež jsou stejné nebo rozdílné, značí H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , OCH_3 , OH, CH_2OH , NO_2 , NH_2 nebo CN a ostatní substituenty mají významy uvedené v nároku 1.
3. Deriváty 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž R_4 , R_5 a R' značí H a ostatní substituenty mají významy uvedené v nároku 1.
4. Deriváty 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 2, obecného vzorce I, v němž R_4 , R_5 a R' značí H a ostatní substituenty mají významy uvedené v nároku 2 a 1.
5. Deriváty 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 3, obecného vzorce I, v němž R_1 , R_2 a R_2' značí jednotlivě H, R_1' je v poloze para fenylové skupiny a ostatní substituenty mají shora uvedené významy.
6. Deriváty 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 4, obecného vzorce I, v němž R_1 , R_2 a R_2' značí jednotlivě H, R_1' je v poloze para fenylové skupiny a ostatní substituenty mají shora uvedené významy.

7. Deriváty 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 5, obecného vzorce I, v němž R_1' je F a ostatní substituenty mají významy uvedené v nároku 5 a 1.
8. Deriváty 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 6, obecného vzorce I, v němž R_1' je F a ostatní substituenty mají významy uvedené v nároku 6 a 1.
9. Deriváty 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 3, obecného vzorce I, v němž R_2 a R_2' značí jednotlivě H a R_1 je v poloze orto, meta nebo para fenylové skupiny a R_1' je v para poloze fenylové skupiny a ostatní substituenty mají významy uvedené v nároku 3 a 1.
10. Deriváty 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 4, obecného vzorce I, v němž R_2 a R_2' značí jednotlivě H a R_1 je v poloze orto, meta nebo para fenylové skupiny a R_1' je v para poloze fenylové skupiny a ostatní substituenty mají významy uvedené v nároku 4 a 1.
11. Deriváty 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 9, obecného vzorce I, v němž R_2 a R_2' značí jednotlivě H a R_1 a R_2' jsou oba v para poloze fenylové skupiny a ostatní substituenty mají významy uvedené v nároku 9 a 1.
12. Deriváty 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 10, obecného vzorce I, v němž R_2 a R_2' značí jednotlivě H a R_1 a R_2' jsou oba v para poloze fenylové skupiny a ostatní substituenty mají významy uvedené v nároku 10 a 1.
13. Deriváty 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 11, obecného vzorce I, v němž R_1 a R_1' značí jednotlivě F a ostatní substituenty mají významy uvedené v nároku 11 a 1.
14. Deriváty 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 12, obecného vzorce I, v němž R_1 a R_1' značí jednotlivě F a ostatní substituenty mají významy uvedené v nároku 12 a 1.
15. Deriváty 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 11, obecného vzorce I, v němž R_1 je CH_3 a R_1' je F a ostatní substituenty mají významy uvedené v nároku 11 a 1.
16. Deriváty 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 12, obecného vzorce I, v němž R_1 je CH_3 a R_1' je F a ostatní substituenty mají významy uvedené v nároku 12 a 1.
17. Deriváty 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 3, obecného vzorce I, v němž R_2' je H, R_1' je v para poloze fenylové skupiny a R_1 a R_2 jsou v polohách 3 a 5 fenylové skupiny a ostatní substituenty mají významy uvedené v nároku 3 a 1.

18. Deriváty 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 4, obecného vzorce I, v němž R_2' je H, R_1' je v para poloze fenylové skupiny a R_1 a R_2 jsou v polohách 3 a 5 fenylové skupiny a ostatní substituenty mají významy uvedené v nároku 4 a 1.
19. Deriváty 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 3, obecného vzorce I, v němž R_2' je H, R_1' je v para poloze fenylové skupiny a R_1 a R_2 jsou v polohách 2 a 6 fenylové skupiny a ostatní substituenty mají významy uvedené v nároku 3 a 1.
20. Deriváty 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 4, obecného vzorce I, v němž R_2' je H, R_1' je v para poloze fenylové skupiny a R_1 a R_2 jsou v polohách 2 a 6 fenylové skupiny a ostatní substituenty mají významy uvedené v nároku 4 a 1.
21. Derivát 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 2, jímž je 4-[1-(4-fluorfenyl)-5-fenylpentyl]-1H-imidazol nebo jeho farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou.
22. Derivát 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 2, jímž je 4-[1-(4-fluorfenyl)-5-(2-methylfenyl)pentyl]-1H-imidazol nebo jeho netoxické farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami.
23. Derivát 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 2, jímž je 4-[1-(4-fluorfenyl)-5-(3-methylfenyl)pentyl]-1H-imidazol nebo jeho netoxické farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami.
24. Derivát 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 2, jímž je 4-[1-(4-fluorfenyl)-5-(4-methylfenyl)pentyl]-1H-imidazol nebo jeho netoxické farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami.
25. Derivát 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 2, jímž je 4-[5-(3,5-dimethylfenyl)-1-(4-fluorfenyl)pentyl]-1H-imidazol nebo jeho netoxické farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami.
26. Derivát 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 2, jímž je 4-(1,5-difenylpentyl)-1H-imidazol nebo jeho netoxické farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami.
27. Derivát 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 2, jímž je 4-(1,3-difenylpropyl)-1H-imidazol nebo jeho netoxické farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami.
28. Derivát 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 2, jímž je 1-benzyl-5-(1,3-difenylpropyl)-1H-imidazol nebo jeho netoxické farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami.
29. Derivát 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 2, jímž je 4-[1-(4-fluorfenyl)-3-fenylpropyl]-1H-imidazol nebo jeho netoxické farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami.

30. Derivát 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 2, jímž je 4-[1-(4-fluorfenyl)-4-fenylbutyl]-1H-imidazol nebo jeho netoxické farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami.
31. Derivát 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 2, jímž je 4-[1-(4-fluorfenyl)-5-(3-methoxyfenyl)pentyl]-1H-imidazol nebo jeho netoxické farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami.
32. Derivát 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 2, jímž je 4-[1-(4-fluorfenyl)-5-(4-methoxyfenyl)pentyl]-1H-imidazol nebo jeho netoxické farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami.
33. Derivát 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 2, jímž je 4-[1-(4-fluorfenyl)-5-(2,6-dimethylfenyl)pentyl]-1H-imidazol nebo jeho netoxické farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami.
34. Derivát 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 2, jímž je 4-[1,3-bis(4-fluorfenyl)propyl]-1H-imidazol nebo jeho netoxické farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami.
35. Derivát 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároku 2, jímž je 4-[1,4-bis(4-fluorfenyl)butyl]-1H-imidazol nebo jeho netoxické farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami.
36. Farmaceutický přípravek k inhibici aromatasy, v y z n a č u - j í c í s e t í m, že jako účinnou látku obsahuje derivát 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároků 1 až 35 nebo jeho netoxické farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem.
37. Farmaceutický přípravek k inhibici aromatasy podle nároku 36, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou látku obsahuje derivát 4(5)-diarylalkylimidazolu podle nároků 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 a 20 až 35 nebo jeho netoxické farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem.
38. 4(5)-Diarylalkylimidazoly podle nároků 1 až 35 nebo jejich netoxické farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami pro přípravu léčiva k inhibici aromatasy.
39. 4(5)-Diarylalkylimidazoly podle nároků 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 a 20 až 35 nebo jejich netoxické farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami pro přípravu léčiva k inhibici aromatasy.

Konec dokumentu
