

(19)



(10) **LT 3151 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

---

(11) Patento numeris: **3151**

(21) Paraiškos numeris: **IP1524**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 03**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 07 15**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 01 31**

(31,32,33) Prioritetas: **9226209.6, 1992 12 16, GB**

(72) Išradėjas:

**Arto Johannes Karjalainen, FI**

**Marja-Liisa Soedervall, FI**

**Arja Marketta Kalapudas, FI**

**Reino Olavi Pelkonen, FI**

**Aire Marja Laine, FI**

**Risto Arvo Sakari Lammintausta, FI**

**Jarmo Sakari Salonen, FI**

(51) Int.Cl.<sup>5</sup>: **C07D 231/02,  
C07D 231/10,  
C07D 233/54,  
C07D 233/56,  
C07D 239/02,  
C07D 239/24,  
C07D 239/26,  
C07D 249/02,  
C07D 249/04,  
C07D 249/08,  
C07D 257/02,  
C07D 257/04,  
C07D 261/02,  
C07D 261/06,  
C07D 261/08,  
C07D 263/02,  
C07D 263/30,  
C07D 263/32,  
C07D 275/02,  
C07D 277/02**

(73) Patento savininkas:

**Orlon-yhtymä Oy, Orionintie 1, FIN-02200 Espoo, FI**

(74) Patentinis patikėtinis:

**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT**

---

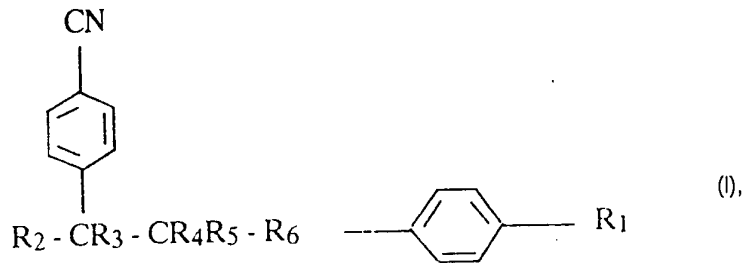
(54) Pavadinimas:

**Nauji selektyvūs aromatazės inhibitoriai**

(57) Referatas:

Nauji junginiai formulės

# LT 3151 B



kurioje  $R_1$  yra H,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$  arba halogenas;  $R_2$  yra heterociklinis radikalas, pasirinktas iš 1-imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirimidinilo, oksazolilo, tiazolilo, izoksazolilo, ir izotiazolilo,  $R_3$  yra H arba OH,  $R_4$  yra H,  $R_5$  yra H arba OH;

arba  $R_4$  yra H, o  $R_3$  ir  $R_5$  kartu sudaro ryšį;

arba  $R_3$  yra H, o  $R_4$  ir  $R_5$  sudaro  $=O$ ;

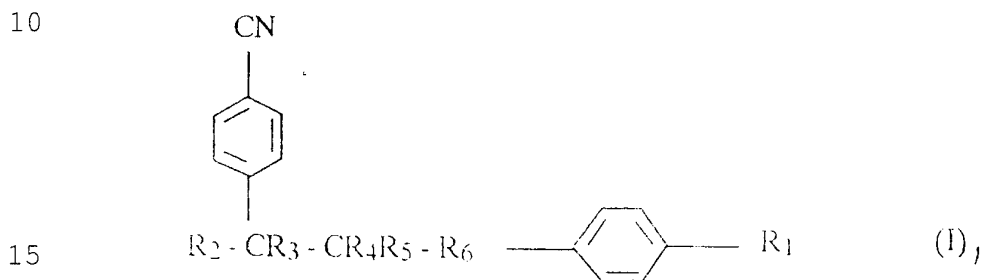
$R_6$  yra metilenas, etilenas,  $-CHOH-$ ,  $CH_2-CHOH$ ,  $-CHOH-CH_2-$ ,  $-CH=CH-$  arba  $-C(=O)-$ ;

arba  $R_4$  yra H,  $R_5$  ir  $R_6$  kartu sudaro  $=CH-$  arba  $=CH-CH_2-$ ;

jų stereioizomerai ir netoksiškos, farmaciniu požiūriu priimtinos jų rūgščių druskos rodo aromatazės selektyvaus slopinimo poveikį, lyginant su dezmolaze. Išradimo junginiai yra vartotini gydant su estrogenu susijusias ligas, pavyzdžiui, krūties vėžį arba nepiktybinę prostatos hiperplaziją.

Šis išradimas siejasi su naujais heterocikliniais diarilalkiliniais junginiais, jų stereoizomerais ir jų netoksinėmis, farmaciniu požiūriu priimtinais rūgščių druskomis ir su jų gavimu iki farmacinių kompozicijų, susidedančių iš tų pačių junginių, bei su jų panaudojimu.

Šio išradimo junginiai turi bendrą formulę (I):



20 kurioje  $R_1$  yra H,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , CN,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$  arba halogenas,  $R_2$  yra heterociklo radikalas iš 1-imidazolilo, triazolilo, ypač 1-1, 2, 4-triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirimidinilo, oksazolilo, tiazolilo, izoksazolilo ir izotiazolilo,  $R_3$  yra H arba OH,  $R_4$  yra H,  $R_5$  yra H arba OH; arba  $R_4$  yra H, ir  $R_3$  ir  $R_5$  kartu sudaro ryšį; arba  $R_3$  yra H, o  $R_4$  ir  $R_5$  kartu sudaro = O;  $R_6$  yra metilenas, etilenas,  $-CHOH-$ ,  $-CH_2-CHOH-$ ,  $-CHOH-CH_2-$ ,  $---CH=CH-$  arba

30  $-C(=O)-$ ; arba  $R_4$  yra H ir  $R_3$  ir  $R_5$  kartu sudaro  $=CH-$  arba  $=CH-CH_2-$ ; jų stereoizomerais ir netoksiškos, farmaciniu požiūriu tinkamos jų rūgščių druskos.

Junginiai formulės (I) ir jų stereoizomerais sudaro rūgščių druskas, kaip organines, taip ir neorganines. Taip jie gali sudaryti daug farmaciniu požiūriu naudojamų druskų, pavyzdžiui, hidrochloridų, hidrobromidų, sulfatų, nitratų, sulfonatų, formiatų,

tartratų, maleatų, citratų, benzoatų, salicilatų, askorbatų ir panašių.

5 Išradimas apima farmacines kompozicijas su nors vienu junginiu (I) formulės, jo stereoizomeru arba netoksiška, farmaciniu požiūriu priimta druska ir jo suderinamu, farmaciniu požiūriu priimtinu nešikliu.

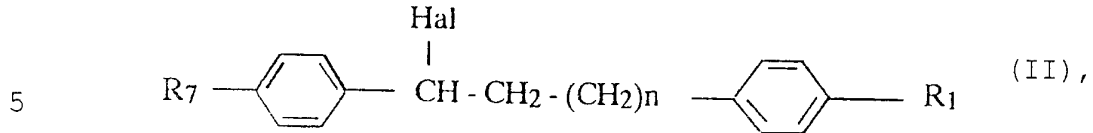
10 EP-A-0390558 aprašo difenilu pakeistus 4(5)-imidazolilo junginius, kurie patente yra atskleisti kaip aromatazės inhibitoriai. US 4978672 aprašo difenilu pakeistus 1-1, 2, 4- ir 1-1, 3,4- triazolilo darinius, kur pageidaujama anglies atomų grandine tarp fenilo grupių yra metilas, toks kaip 2-[alfa-(4-chlorfenil)-1-(1, 2, 15 4-triazolil)metil]benzonitrilas. US 4937250 aprašo difenilu pakeistus 1-imidazolilo darinius, US 5071861 aprašo difenilu pakeistus 3-piridilo darinius ir US 5073574 aprašo difenilu pakeistus 1- ir 2-tetrazolilo darinius. Dariniai iš aukščiau paminėtų JAV patentų yra 20 taip pat laikomi aromatazės inhibitoriais.

Šio išradimo junginiai pasižymi selektyviu aromatazės slopinimu, lyginant su dezmozolazės slopinimu. Tuo jie yra vertingi gydant su estrogenu susijusias ligas, 25 pavyzdžiui krūties vėžį arba nepiktybinę prostatos hiperplaziją. Stereocheminis izomerizmas apsprendžia formulės (I) junginių veikimo selektyvumą.

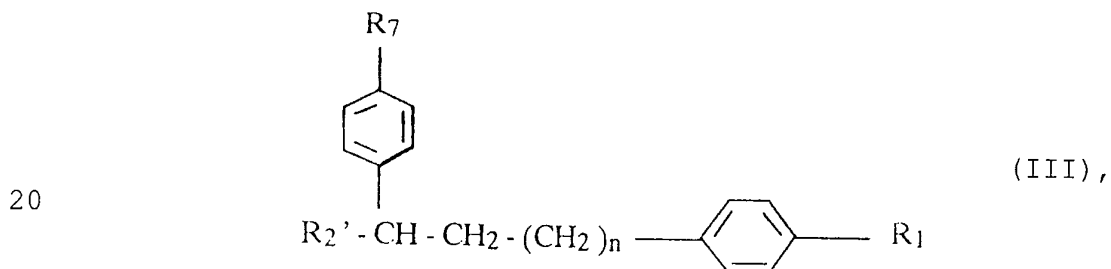
30 Tikra formulės (I) junginių stereocheminė konfigūracija nėra eksperimentiškai nustatyta. Bendrai priimta žymėti stereomerus "a", "b" ir taip toliau nenurodant tikrosios stereocheminės konfigūracijos.

35 Junginių formulės (I) stereoizomerai, aišku, įeina į išradimo apimtį.

Junginiai formulės (I) gali būti gaunami veikiant formulės (II) halogenidą,



kurioje Hal yra halogenas, pageidautina bromidas arba chloridas, n yra 1 arba 2, R<sub>1</sub> yra kaip aprašyta anksčiau, ir R<sub>7</sub> yra CN arba kita funkcinė grupė, kuri gali būti paversta į ciano grupę būdais, visiems žinomais preparatyvinėje organinėje chemijoje, su heterocikliniu junginiu R<sub>2</sub>'H, kur R<sub>2</sub>' yra 1-imidazolilas, 1-1, 2, 4-, 4-1, 2, 4-, 1-1, 2, 3- arba 2-1, 2, 3-triazolilas arba 1- arba 2-tetrazolilas, atitinkamame tirpiklyje, kad gautųsi junginiai formulės (III):

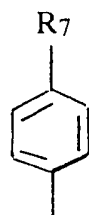


Heterociklinis junginys, pageidaujama, yra jo druskos pavidalu, ypatingai natrio druskos. Pradiniai junginiai formulės (II) gali būti gauti įprastiniais būdais pasirinktinai iš pavaduoto benzaldehido ir atitinkamo benzolo darinio.

Atitinkami junginiai formulės (III), kur R<sub>2</sub>' yra 4-1, 2, 3-1, 2, 4-tetrazolilas arba 5-tetrazolilas, gali būti gauti pagal būdą, aprašytą aukščiau, dalyvaujant stipriai bazei, tokiai kaip ličio alkilas, kai pradinis heterociklinis junginys yra N-apsaugotas atitinkama apsaugine grupe.

35 Junginiai formulės (I) taip pat gali būti gauti dariniui formulės (IV),

4



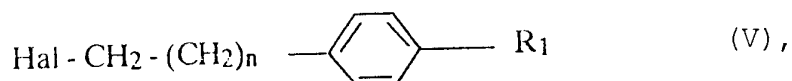
(IV),

5

R<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>

kurioje R<sub>2</sub> ir R<sub>7</sub> yra aprašyti aukščiau, o R<sub>2</sub> yra pasirinktinai apsaugotas įprastiniais būdais, reaguojant su atitinkamu halogenidu formulės (V):

10



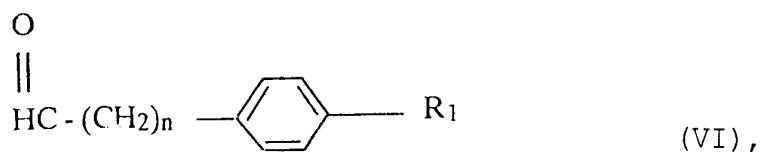
15

kurioje Hal yra halogenas, pageidautina bromidas arba chloridas, n yra 1 arba 2, o R<sub>1</sub> yra kaip aprašyta aukščiau, dalyvaujant stipriai bazei, tokiai kaip ličio alkilas, pageidautina ličio n-butilas, kad gautųsi junginiai formulės (III), kurioje R<sub>2</sub>' yra R<sub>2</sub>.

20

Pagal kitą būdą junginiui formulės (IV) leidžiama reaguoti su atitinkamu aldehidu formulės (VI),

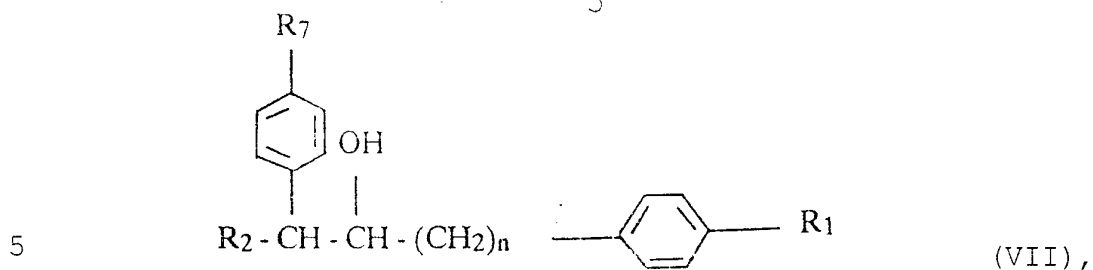
25



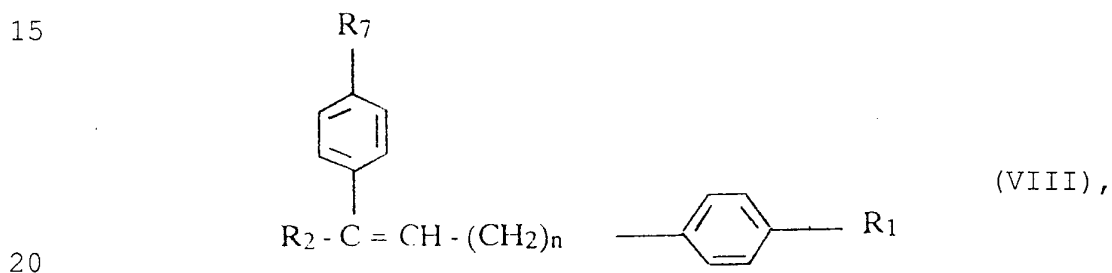
30

kur n ir R<sub>1</sub> yra kaip aprašyta aukščiau, dalyvaujant stipriai bazei, tokiai kaip ličio alkilas, pageidautina n-butilo litis, kad gautųsi junginiai formulės (VII):

35



10 kurie vėliau gali būti dehidratuojami įprastiniais būdais, tokiais kaip virinimas su grįžtamu šaldytuvu, esant  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{POCl}_3$  arba  $\text{PCl}_5$  pasirinktinai atitinkamame tirpiklyje, tokiame kaip acetonitrilas, kad gautume junginius formulės (VIII):

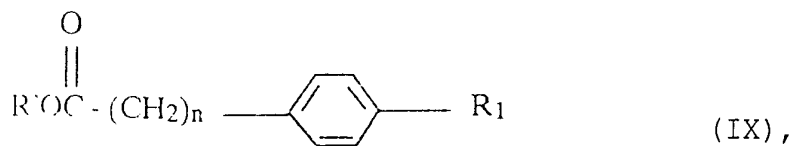


Junginiai formulės (VIII) vėliau gali būti katalitiškai hidrinami, jei norima, kad gautūsi atitinkami prisotinti junginiai.

25

Kitas būdas gauti junginiam formulės (I)-tai leisti junginiui formulės (IV), kurioje  $R_2$  ir  $R_7$  yra nurodyti anksčiau, reaguoti su atitinkamu esteriu formulės (IX):

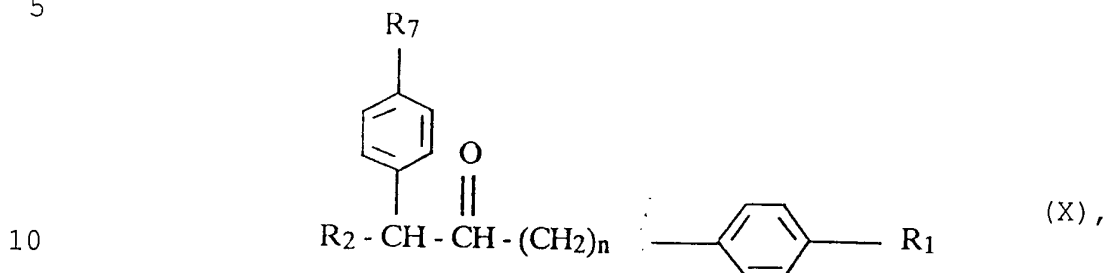
30



35

kurioje R' yra žemesnysis alkilas, pageidautinas metilas arba etilas, dalyvaujant stipriai bazei, tokiai kaip ličio alkilas, pageidautina ličio n-butilas, kad gautųsi junginiai formulės (X):

5

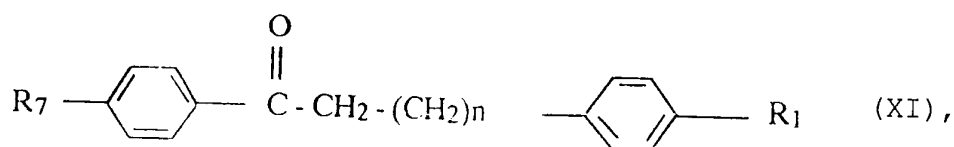


kuris vėliau yra redukuojamas įprastiniais būdais, pavyzdžiui, su NaBH<sub>4</sub>, kad gautųsi atitinkami alkoholiai formulės (VII).

15

Junginiai formulės (I) taip pat gali būti gaunami veikiant heterociklinį junginį R<sub>2</sub>'H, kur R<sub>2</sub>' yra aprašytas anksčiau, ketonu, kurio formulė (XI)

20



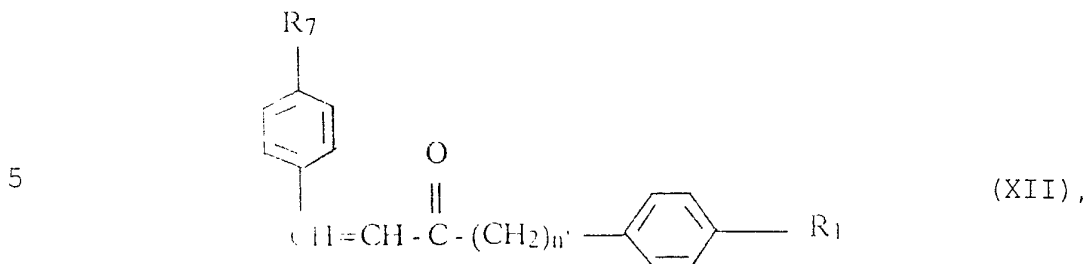
dalyvaujant tionilo chloridui, kad gautųsi neprisotinti junginiai formulės (VIII), kur R<sub>2</sub> yra R<sub>2</sub>'. Pradiniai junginiai formulės (XI) gali būti paruošiami įprastiniais būdais nuo pasirinktinai pakeisto benzaldehido ir atitinkamo benzeno darinio.

30

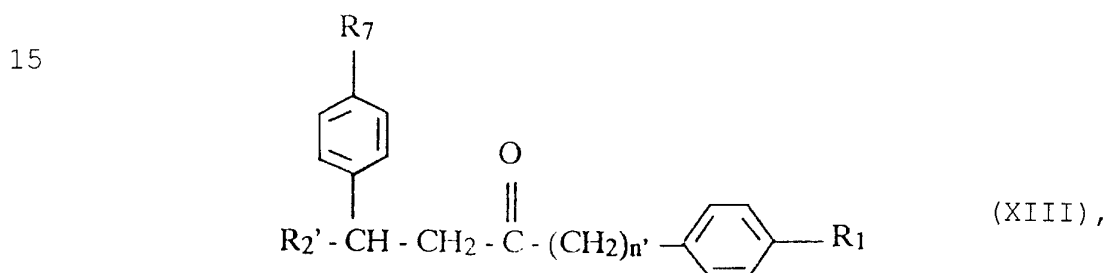
Junginiai formulės (I) gali būti paruošiami veikiant ketoną formulės (XII):

35

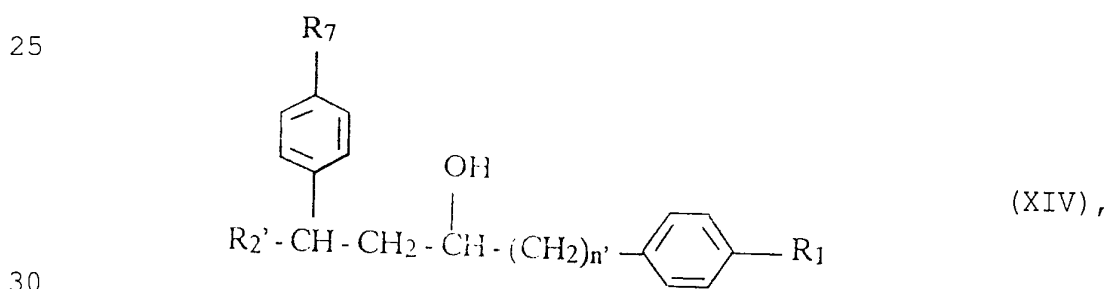




10 kurioje  $R_1$  ir  $R_7$  yra kaip apibrėžta anksčiau, o  $n$  yra 0 arba 1, su heterocikliniu junginiu  $R_2$ -H, kur  $R_2$  yra kaip apibrėžta anksčiau, naudojant būdą, aprašytą (J. Am. Chem. Soc., t. 77(1955) 2572 psl. ir t. 76 (1954) 4933 psl.), kad gautūsi ketonai formulės (XIII)



20 kurioje  $R_2$  yra kaip aprašyta aukščiau, ir tie ketonai yra redukuojami, kad gautūsi junginiai formulės (XIV)

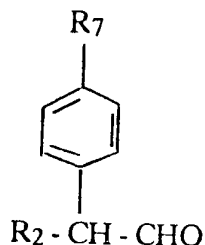


kurie gali būti dehidratuojami, jei norima, kad gautūsi neprisotinti junginiai formulės (I).

35 Dar kitą būdą junginiams formulės (I) gauti sudaro reakcija, kurioje junginys formulės (IV) reaguoja su

formamidu, dalyvaujant stipriai bazei, tokiai kaip ličio n-butilas, kad gautųsi junginiai formulės (XV):

5

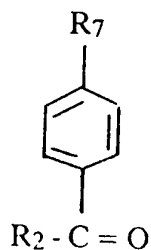


(XV),

10 Junginių formulės (XV) aldolinė kondensacija su atitinkamu acetofenonu duoda neprisotintus ketonus, kurie vėliau gali būti redukuojami į alkoholius, įeinančius į formulę (I).

15 Junginiai formulės (VIII) taip pat gali būti gauti leidžiant ketonui formulės (XVI)

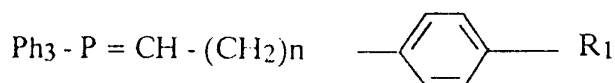
20



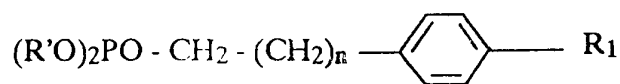
(XVI),

25 kurioje  $\text{R}_2$  ir  $\text{R}_7$  yra apibrėžti anksčiau, o  $\text{R}_2$  yra pasirinktinai apsaugotas, reaguoti su junginiais, turinčiais formules (XVII) arba (XVIII),

30



(XVII),



(XVIII),

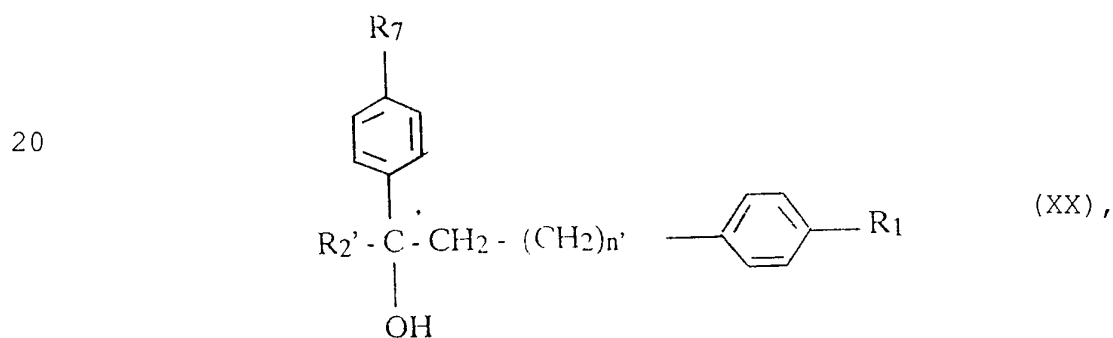
35

kur R`yra žemesnysis alkilas, n yra 1 arba 2, o R<sub>1</sub> yra kaip aprašyta anksčiau, inertiniame tirpiklyje, pavyzdžiui, tetrahidrofurane pagal WO 92/10482.

5 Junginiai formulės (I), kur R<sub>3</sub> yra OH, gali būti gauti reaguojant junginiui formulės (XIX),



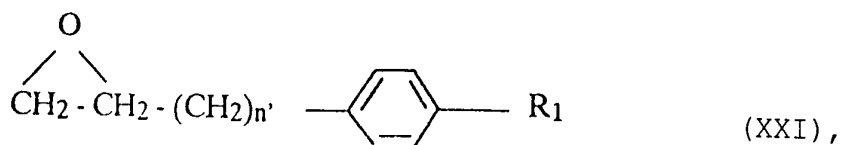
10 kurioje R<sub>2</sub>`yra 4-1, 2, 3- arba 3-1, 2, 4-triazolilas, 5-tetrazolilas, 3- arba 4-pirazolilas, 2-, 4- arba 5-pirimidinilas, 2-, 4- arba 5-okszazolilas, 2-, 4- arba 5-tiazolilas, 3-, 4- arba 5-izoksazolilas arba 3-, 4- arba 5-izotiazolilas ir Y yra H arba apsauginė grupė, su ketonu, turinčiu formulę (XI), dalyvaujant stipriai  
15 bazei, tokiai kaip ličio alkilas, pavyzdžiui, ličio n-butilas, kad gautųsi junginiai formulės (XX)



25 kurie vėliau gali būti dehidratuojami ir hidrinami pagal pageidavimą.

Junginiai formulės (XX) taip pat gali būti gauti leidžiant ketonui formulės (XVI) reaguoti su halogenidu, turinčiu formulę (V). Reakcija yra vykdoma  
30 atitinkamame tirpiklyje, tokiaime kaip tetrahidrofuranas, dalyvaujant ličio alkilui, pavyzdžiui, ličio arba magnio n-butilui.

Junginiai formulės (XIV), kur R`2 yra R<sub>2</sub> gali būti  
35 gauti jungiant epoksido darinius, turinčius formulę (XXI)



- 5 kurioje  $R_1$  yra kaip apibrėžta anksčiau, ir  $n$  yra 0 arba 1, su junginiais, turinčiais formulę (IV), dalyvaujant stipriai bazei.
- 10  $R_7$ , kuris gali būti paverčiamas į ciano grupę, yra, pavyzdžiui, nitro grupė, amino grupė, halogenas, pageidautina bromidas, formilas arba karboksilinės rūgšties amidas.
- 15 Junginiai formulių (III), (VII), (VIII), (X), (XIII), (XIV), (XV), ir (XX), kur  $R_7$  yra nitro grupė, gali būti paversti į junginius formulės (I), panaudojant hidrinimą, ir tolesnį amino grupės diazotinimą.
- 20 Junginiai formulių (III), (VII), (VIII), (X), (XIII), (XIV), (XV) ir (XX), kur  $R_7$  yra halogenas, gali būti paversti į junginius formulės (I), panaudojant, pavyzdžiui, cianido druskų, ypač natrio arba kalio cianidą.
- 25 Junginiai formulių (III), (VII), (VIII), (X), (XIII), (XIV), (XV) ir (XX), kur  $R_7$  yra formilas, gali būti paversti į junginius formulės (I), panaudojant būdus, aprašytus literatūroje.
- 30 Junginiai formulių (III), (VII), (VIII), (X), (XIII), (XIV), (XV) ir (XX), kur  $R_7$  yra karboksilinės rūgšties amidas, gali būti paversti į junginius formulės (I), reaguojant, pavyzdžiui, su  $\text{SOCl}_2$  arba  $\text{PCl}_5$ , virinant su
- 35 grįžtamuoju šaldytuvu.

Pradinių ir tarpinių junginių reakcijomis, aprašytais aukščiau, kurie yra paverčiami į išradimo junginius, funkcinės grupės, tokios kaip  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CN}$  ir žiedo  $\text{NH}$ , yra pasirinktinai apsaugojamos įprastiniais preparatyvinėje organinėje chemijoje būdais, naudojamais funkcinėms grupėms apsaugoti nuo nepageidaujamų reakcijų.

Heterociklinių radikalų apsaugojančiomis azotą grupėmis yra pageidautinas žemesnysis tri-alkilsililas, toks kaip trimetilsililas.

Junginių formulės (I) stereoizomerai gali būti gaunami pritaikant specialistui žinomus atskyrimo būdus, tokius kaip selektyvi kristalizacija ir chromatografija, kaip chromatografija kolonėlėse ir didelio apkrovimo skystinė chromatografija.

Junginiai formulės (I), jų netoksiškos, farmaciniu požiūriu priimtinos rūgščių druskos, arba jų mišiniai gali būti naudojami parenteraliniu, intraveniniu arba oraliniu būdu. Paprastai veiksmingas junginio kiekis yra sumaišomas su atitinkamu farmaciniu nešikliu. Čia pavartotas terminas "veiksmingas kiekis" reiškia tuos kiekius, kurie duoda norimą aktyvumą, nesukeliantį neigiamų šalutinių poveikių. Tikslus kiekis, naudojamas konkrečioje situacijoje, priklauso nuo daugelio faktorių, tokių kaip vaistų vartojimo būdas, žinduolio rūšis, būseną, dėl kurios šis junginys yra skiriamas, ir t. t., bei, žinoma, junginio struktūra.

Farmaciniai nešikliai, tipiškai vartojami su šio išradimo junginiais, gali būti kieti arba skysti ir paprastai yra parenkami, turint omenyje jų vartojimo būdą. Todėl, pavyzdžiui, kieti nešikliai turi laktozės, sacharozės, želatinos ir agarą, o skysti nešikliai turi vandens, sirupo, žemės riešutų arba alyvų aliejaus. Kitoks junginio ir nešiklio derinys gali būti

formuojamas daugeliu priimtinių formų, tokių kaip tabletės, kapsulės, žvakutės, tirpalai, emulsijos ir milteliai.

- 5 Išradimo junginiai yra ypatingai vertingi kaip aromatazės inhibitoriai ir todėl yra naudingi gydant su estrogenu susijusias ligas, pavyzdžiui, krūties vėžį arba nepiktybinę prostatos hiperplaziją.
- 10 Estrogenai yra svarbūs hormonai normalaus moters krūčių ir lyties organų vystymosi fiziologijoje ir funkcionavime. Iš kitos pusės yra žinoma, kad estrogenai skatina su estrogenu susijusio vėžio augimą, ypatingai krūties ir gimdos gleivinės vėžio, ir jie
- 15 gali padidinti krūties vėžio vystymosi riziką, jei jų farmakologinės dozės yra naudojamos ilgą laiką. Per didelis estradiolio susidarymas taip pat gali sukelti kitus nepiktybinius sutrikimus nuo hormonų priklausančiuose organuose. Estrogenų kaip vėžio augimo
- 20 stimuliatorių ir/arba reguliatorių svarbą aiškiai pabrėžia tas faktas, kad antiestrogenai užėmė pagrindinę vietą gydant estrogeno receptorių turintį krūčių vėžį. Antiestrogenai veikia prisijungdami prie estrogeno receptorių ir tokiu būdu slopina biologinį
- 25 estrogenų aktyvumą. Tai buvo pasiekta klinikiniu būdu, naudojant nebūdingą steroidų sintezės inhibitorių aminoglutetimidą. Estrogeno sintezė gali būti specifiškai blokuojama slopinant aromatazės fermentą, kuris yra pagrindinis fermentas biocheminėje estrogeno
- 30 sintezėje. Aromatazės slopinimas yra svarbus tuo, kad kai kuriuose krūties augliuose sintetinamas estradiolis ir estronas ir tokiu būdu vyksta nepertraukiamas augimo stimuliavimas (Alan Lipton ir kiti, Cancer 59:770-782, 1987).
- 35 Išradimo junginių sugebėjimą slopinti aromatazės fermentą buvo parodytas in vitro mėginimo būdu pagal M.

Pasanen (Biological Research in Pregnancy, t. 6, Nr. 2, 1985, 94-99 psl.). Buvo naudojamas žmogaus fermentas aromatazė. Fermentas paruoštas iš žmogaus placentos, kurioje yra daug šio fermento. Mikrosominė frakcija (100000 x g nuosėdų) paruošta centrifuguojant. Fermento preparatas naudojamas be tolesnio gryninimo. Testuojami junginiai, išvardinti 1-oje lentelėje, pridėti kartu su 100000 dpm 1,2 [<sup>3</sup>H]-androsteno-3,17-diono ir NADPH generuojančia sistema. Testuojamų junginių koncentracijos buvo 0.001; 0.01; 0.1 ir 1.0 mM. Inkubacija vykdoma 37°C temperatūroje 40 minučių. 1,2 [<sup>3</sup>H]-androsten-3,17-diono aromatizacija baigėsi <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O susidarymu. Tričio turintis vanduo ir substratas yra lengvai atskiriami panaudojant Sep-Pak<sup>®</sup> minikolonėlę, kuri absorbuoja steroidą, bet leidžia išplauti iš absorbento laisvą vandenį. Radioaktyvumas buvo matuojamas scintiliaciniame skaitiklyje. Aromatazės slopinimas įvertintas lyginant inhibitoriumi apdorotų pavyzdžių <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O radioaktyvumą su pavyzdžiais, neturinčiais inhibitoriaus. IC-50 tai koncentracijos, prie kurios fermento aktyvumas slopinamas 50%. Koncentracijos yra pateiktos 2-oje lentelėje.

Cholesterolio šoninės grandinės pertraukimo aktyvumas (dezmolazė) buvo matuojamas Pasanen ir Pelkonen (Steroids 43:517-527, 1984) būdu. Inkubacijos vykdomos 1,5 ml Eppendorfo mėgintuvėliuose, o Eppendorfo purtytuvas, centrifuga ir inkubatorius buvo naudojami kaip vienas įrenginys. 300 μl inkubaciniame tūryje paruoštas substratas (5 μM) pagal Hanukoglu ir Jefcoate (J. Chromatogr. 190:256-262, 1980), ir pridėta 100000 dpm radioktyvaus <sup>3</sup>H-4-cholesterolio (junginio grynumas buvo patikrintas plonasluoksnės chromatografijos būdu) į 0,5% tvino 20,10 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 μM cianoketono ir 2 mM NADPH. Kontroliniai pavyzdžiai turėjo visas aukščiau minėtas medžiagas, o fermento preparatas buvo dezaktyvuotas prieš inkubaciją, pridėtant 900 μl

metanolio. Mitochondrinė frakcija (1mg baltymų) iš žmogaus placentos arba jaučio antinksčių, buvo naudojama kaip fermento šaltinis. Po 30 min. trukusios inkubacijos 37°C temperatūroje, reakcija buvo nutraukta pridėjus 900 μl metanolio; 1500 dpm<sup>14</sup> C-4-pregnenolono markerio pridėta į kiekvieną inkubatą ir energingai kratoma. Po 10 min. pusiausvyros būsenos metanoliumusėdinti baltymai buvo atskirti centrifuguojant (8000 x g 2 min.) ir supernatanas buvo išsiurbtas į 1 ml plastikini švirkštą ir įvestas į iš anksto išbalansuotą (75% metanolio) minikolonėlę. Kolonėlė buvo plaunama 1 ml 75% metanolio, o po to su 3 ml 80% metanolio. 80% metanolio eliuentas buvo įpiltas į matavimo indą, ir pridėta 10 ml scintiliacinio skysčio. Radioktyvumas matuojamas naudojant dvigubos žymės programą skysčių scintiliaciniu skaitikliu (LKB RackBeta). Placentos ir jaučio antinksčių preparatų tipiškas fermentinis aktyvumas buvo 0.5-3 ir 50-100 pmol susidariusio pregnenalono/mg baltymų/min., atitinkamai.

Slopinimo eksperimentuose medžiaga (galutinės koncentracijos diapazonas nuo 1 iki 1000 μM) buvo pridedama į inkubacinį mišinį 10-20 μl tūryje, dažniausiai kaip metanolio arba etanolio tirpalas. Toks pat tirpalo tūris pridėtas į kontrolinį inkubacinį indą. IC-50 reikšmės (koncentracija sukelianti 50% slopinimą) buvo nustatytos grafiniu būdu ir yra pateiktos 2-oje lentelėje.

**1-oji lentelė:** Testuojami junginiai

Nr.	Pavadinimas
1.	1-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorofenil)butil]-1H-imidazolas
2.	1-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorofenil)-2-hidroksibutil]-1H-imidazolas, diastereomeras a+d
3.	1-[1-(4-cianofenil)-4-(4-



- fluorofenil)-1-butenil]-1, 2, 4,-  
 triazolas, izomeras b
4. 1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-  
 fluorofenil)-2-hidroksipropil]-1, 2,  
 4,-triazolas, diastereomeras a+d
5. 1-[1-(4-cianofenil)-4-(4-  
 fluorofenil)-2-hidroksibutil]-1, 2,  
 4,-triazolas, diastereomeras a+d
6. 1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-  
 fluorofenil)-3-hidroksipropil]-1, 2,  
 4,-triazolas
7. 1-[1-(4-cianofenil)-4-(4-  
 fluorofenil)-2-oksobutil]-1, 2, 4,-  
 triazolas
8. 1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-  
 fluorofenil)-1-propenil]-1, 2, 4,-  
 triazolas, izomeras b
9. 5-[1-(4-cianofenil)-3-(4-  
 fluorofenil)-1-hidroksipropil]-  
 triazolas

**2-oji lentelė** Žmogaus aromatazės ir dezmolazės slopinimas testuojamais junginiais. IC-50 atitinka koncentraciją, prie kurios aktyvumas sumažėja 50%.

Junginys Nr.	AROMATAZĖ	DEZMOLAZĖ
	IC-50 μmol/l	IC-50 μmol/l
1.	0.042	17.0
2.	0.180	49.0
3.	0.140	300
4.	0.260	>1000
5.	0.950	>1000
6.	0.300	380
7.	0.900	172
8.	0.052	165

9. 0.280 300

Apskritai paciento dienos dozė turėtų būti nuo maždaug 10 iki maždaug 200 mg, vartojamų oraliniu būdu.

1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2-hidroksipro-  
5 pil]-1, 2, 4-triazolo diastereomero a+d ūmus toksiškumas, LD<sub>50</sub>, buvo nustatytas, naudojant jaunas NMRI linijos suaugusias moteriškos lyties peles. Testuojami junginiai buvo vartojami oraliniu būdu. Didžiausia testuojama dozė buvo 400 mg/kg, ir ji buvo  
10 gerai toleruojama. Jokio neigiamo efekto nebuvo pastebėta.

Toliau einantys pavyzdžiai iliustruoja išradimą.

15 <sup>1</sup>H BMR (branduolių magnetinis rezonansas) spektrai buvo nustatyti Bruker AC-300 P aparatais. Etaloninė medžiaga buvo tetrametilsilanas.

### 1 pavyzdys

20

1-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorofenil)butil]-1H-imidazolas

1-(4-cianobenzil)-imidazolas (1 g, 0.0054 mol)  
25 ištirpinamas sausame tetrahidrofurane (30ml) ir atšaldomi iki -70°C. n-BuLi (0.0054 mol) heksane lašinamas į reakcijos mišinį. Dar 30 min. pamaišius, esant -70°C, 3-(4-fluorofenil)propil bromidas (1.5 g, 0.0069 mol)/THF (10 ml) pridedamas į mišinį, ir maišoma  
30 dar 2 valandas. Po to mišiniui duodama sušilti iki kambario temperatūros. Prisotinto vandeninio amonio chlorido tirpalo pridedama į mišinį, plakama ir po to yra atskiriami sluoksniai. THF fazė išdžiovinama ir išgarinama iki sausumo. Liekana kristalizuojama iš  
35 izopropanolio hidrochlorido druskos pavidale. Filtratas yra išgryninamas momentinės chromatografijos būdu.

<sup>1</sup>H BMR (HCl druska, MeOH-d<sub>4</sub>):

5 1.5-1.63 (kvintetas, 2H), 2.3-2.5 (m, 2H), 2.7 (t, 2H),  
5.75 (t, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.14-7.19 (m, 2H),  
7.62 (d, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.8 (d, 2H),  
9.6 (s, 1H).

## 2 pavyzdys

10

1-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorofenil)butil]-1, 2, 4,-  
triazolas

15 Junginys gaunamas būdu, aprašytu 1-ajame pavyzdyje, iš  
1-(4-cianobenzil)-1, 2, 4,-triazolo (6.0 g, 0.0272  
mol), n-BuLi (0.0272 mol) ir 3-(4-fluorofenil)  
propilbromido (7.6 g, 0.035 mol). Iš pradžių produktas  
gryninamas suspenduojant liekaną su 2 M druskos  
20 rūgštis ir petrolio eteriu. Petrolio eterio fazė yra  
atskiriama, ir vandeninis sluoksnis, ir alyva  
ekstrahuojami su dietilo eteriu. Dietilo eterio fazė  
išgarinama, ir liekana gryninama momentine  
chromatografija.

25 <sup>1</sup>H BMR (HCl druska, CDCl<sub>3</sub>):

30 1.4-1.65 (m, 2H), 2.2-2.4 (m, 1H), 2.45-2.6 (m, 1H),  
2.67 (t, 2H), 6.12 (t, 1H), 6.94 (t, 2H), 7.06-7.10 (m,  
2H), 7.67 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 8.43 (s, 1H), 11.31  
(s, 1H).

## 3 pavyzdys

35 1-[1-(4-cianofenil)-4-fenil-1-butenil]-1, 2, 4-  
triazolas

a) 1-[1-(4-cianofenil)-2-hidroksi-4-fenilbutil]-1, 2, 4-triazolas

5 1-[1-(4-cianofenil)-2-hidroksi-4-fenilbutil]-1, 2, 4-triazolas gaunamas būdu, aprašytu 1-ajame pavyzdyje, iš 1-(4-cianobenzil)-1, 2, 4-triazolo (2.0 g, 0.0108 mol), n-BuLi (0.0108 mol) ir 3-fenilpropionaldehido (1.74 g, 0.013 mol). Produktas gryninamas momentine chromatografija.

10  $^1\text{H}$  BMR (bazė,  $\text{CDCl}_3$ ):

15 1.5-1.75 (m, 2H), 2.6-2.75 (m, 1H), 2.8-2.95 (m, 1H), 4.3-4.5 (m, 1H), 5.25-5.27 (m, 1H), 7.0-7.35 (m, 5H), 7.39 ir 7.51 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.89 ir 7.91 (s, 1H), 8.08 ir 8.13 (s, 1H).

Toliau einantys šio išradimo junginiai buvo sintetinami pagal tą pačią procedūrą:

20 1-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorofenil)-2-hidroksibutil]-1, 2, 4-triazolas, diastereomerai a+d ir b+c

$^1\text{H}$  BMR (bazė,  $\text{CDCl}_3$ ):

25 diastereomeras a+d:

30 1.5-1.7 (m, 2H), 2.6-2.73 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 4.4-4.5 (m, 1H), 5.23 (d, 1H), 6.96 (t, 2H), 7.11 (dd, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.08 (s, 1H).

diastereomeras b+c:

35 1.5-1.7 (m, 2H), 2.63-2.73 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 4.3-4.4 (m, 1H), 5.26 (d, 1H), 6.95 (t, 2H), 7.05 (dd, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.12 (s, 1H).

1-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorofenil)-2-hidroksibutil]-  
1H-imidazolas; diastereomerai a+d ir b+c

5 diastereomeras a+d:

<sup>1</sup>H BMR (bazė, CDCl<sub>3</sub>):

10 1.6-1.8 (m, 2H), 2.6-2.75 (m, 1H), 2.81-2.9 (m, 1H),  
4.24-4.3 (m, 1H), 5.04 (d, 1H), 6.9-7.0 (m, 4H), 7.08-  
7.12 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.67 (d, 2H).

diastereomeras b+c:

15 <sup>1</sup>H BMR (bazė, CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub>):

1.6-1.8 (m, 2H), 2.6-2.73 (m, 1H), 2.8-2.89 (m, 1H),  
4.21-4.27 (m, 1H), 5.09 (d, 1H), 6.93-7.11 (m, 6H), 7.3  
20 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.69 (s, 1H).

b) 1-[1-(4-cianofenil)-4-fenil-1-butenil]-1, 2, 4-  
triazolas

1-[1-(4-cianofenil)-2-hidroksi-4-fenilbutil]-1, 2, 4-  
25 triazolo (0.42 g, 0.00132 mol) ištirpinama acetoni-  
trile. Į tirpalą pridedamas fosforo pentachloridas (0.27  
g, 0.0013 mol) ir mišinys šildomas 2 valandas su  
grįžtamuoju šaldytuvu. Acetonitrilas nugarinamas, o  
liekana yra ištirpinama 2 M vandeniniame natrio  
30 hidroksido tirpale ir ekstrahuojama metilo chloridu.  
Ekstraktas džiovinamas, metileno chloridas išga-  
rinamas, o produktas kristalinamas hidrochlorido  
druskos pavidale (izomeras a).

35 <sup>1</sup>H BMR (HCl druska, MeOH-d<sub>4</sub>):

2.40 (q, 2H), 2.85 (t, 2H), 6.82 (t, 1H), 6.84-7.28 (m, 5H), 7.32 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.65 (s, 1H).

5 Toliau einantys išradimo junginiai sintetinami pagal tas pačias procedūras:

1-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorofenil)-1-butenil]-1, 2, 4-triazolas,

10

izomerai a ir b

<sup>1</sup>H BMR (HCl druska, MeOH-d<sub>4</sub>):

izomeras a:

15

2.42 (q, 2H), 2.85 (t, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.0 (t, 2H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 8.82 (s, 1H), 9.38 (s, 1H).

20

izomeras b:

2.53 (q, 2H), 2.83 (t, 2H), 6.63 (t, 1H), 6.98 (t, 2H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.62 (s, 1H), 9.33 (s, 1H).

25

1-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorofenil)-1-butenil]-1H-imidazolas,

izomerai a ir b

30

izomeras a:

<sup>1</sup>H BMR (bazė, CDCl<sub>3</sub>):

35

2.4 (q, 2H), 2.77 (t, 2H), 6.33 (t, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.0 (t, 2H), 7.05-7.1 (m, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.6 (d, 2H).

izomeras b:

<sup>1</sup>H BMR (HCl druska, CDCl<sub>3</sub>):

5

2.56 (q, 2H), 2.87 (t, 2H), 6.55 (t, 1H), 6.89 (s, 1H),  
7.0 (t, 2H), 7.11 (dd, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.44 (s, 1H),  
7.72 (d, 2H), 9.64 (s, 1H).

10 **4 pavyzdys**

1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)propil]-1, 2, 4-  
triazolas

15 a) 1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-onas

4-acetilbenzonitrilas (14.5 g, 0.1 mol) ir 4-  
fluorobenzaldehidas (12.1 g, 0.1 mol) yra ištirpinami  
metanolyje (150 ml), ir pridedant kieto natrio  
20 hidroksido, palaikomas tirpalo šarminis pH. Mišinys  
maišomas kambario temperatūroje 6 valandas. Produktas  
nufiltruojamas ir perplaunamas metanoliu.

<sup>1</sup>H BMR (CDCl<sub>3</sub>):

25

7.14 (t, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.66 (dd, 2H), 7.81 (d,  
1H), 7.82 (d, 2H), 8.09 (d, 2H).

30 b) 1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-1-propanonas

1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-onas  
hidrinamas etanolyje, naudojant 5% Pd-C katali-zatorių.

<sup>1</sup>H BMR (CDCl<sub>3</sub>):

35

3.05 (t, 2H), 3.29 (t, 2H), 6.98 (t, 2H), 7.20 (dd,  
2H), 7.76 (d, 2H), 8.02 (d, 2H).

c) 1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-1-propanolis

1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-1-propanonas (6.35  
5 g, 25 mmol) ištirpinamas metanolyje (50 ml). Pridedame  
natrio borohidrido (0.48 g, 12,6 mmol), ir mišinys  
maišomas 30°C temperatūroje 1 valandą. Mišinys yra  
parūgštinamas 2 M druskos rūgštimi, ir tirpiklis  
išgarinamas. Liekana ištirpinama etilo acetate.  
10 Tirpalas perplaunamas natrio hidroksido tirpalu ir  
vandeniu, išdžiovinamas, o tirpiklis išgarinamas.  
Produktas yra naudojamas tolesniame etape be papildomo  
gryninimo.

15  $^1\text{H}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

1.94-2.10 (m, 2H), 2.66-2.74 (m, 2H), 4.74 (dd, 1H),  
6.97 (t, 2H), 7.13 (dd, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.64 (d,  
20 2H).

d) 1-chloro-1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)propanas

1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-1-propanolis (3.43  
g, 13 mmol) ištirpinamas dichlormetane (20 ml). Į  
25 atšaldytą tirpalą lašinamas tionilo chloridas (1.2 ml,  
16 mmol), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 2  
valandas. Mišinys perplaunamas vandeniu, išdžiovinamas,  
o tirpiklis išgarinamas. Liekanos naudojamos tolesniame  
etape be papildomo gryninimo.

30

$^1\text{H}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

2.20-2.44 (m, 2H), 2.66-2.83 (m, 2H), 4.77 (dd, 1H),  
6.99 (t, 2H), 7.13 (dd, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.65 (d,  
35 2H).



e) 1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)propil]-1, 2, 4-triazolas

1-chloro-1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)propano  
5 (4.18 g, 15 mmol) ir 1, 2, 4-triazolo natrio druskos  
(1.37 g, 15 mmol) mišinys dimetilformamide DMF (30 ml),  
švelniai šildomas 4 valandas. DMF nugarinamas. Liekana  
ištirpinama etilo acetate ir praplaunama vandeniu.  
Organinis sluoksnis yra išdžiovinamas, o tirpiklis  
10 išgarinamas. Produktas gryninamas momentinės  
chromatografijos būdu (Silikagelis 60/230-400,  
eliuentas: metileno chloridas - metanolis 99:1).

<sup>1</sup>H BMR (HCl druska, MeOH-d<sub>4</sub>):

15

2.55-2.65 (m, 3H), 2.78-2.84 (m, 1H), 5.83 (dd, 1H),  
7.00 (t, 2H), 1.17 (dd, 2H), 7.68 (d, 2H), 6.78 (d,  
2H), 8.75 (s, 1H), 9.69 (s, 1H).

1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)propil]-1H-  
20 imidazolas gaunamas taip pat, pradinėmis medžiagomis  
naudojant 1-chloro-1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)  
propaną ir 1H-imidazolio natrio druską.

<sup>1</sup>H BMR (HCl druska, MeOH-d<sub>4</sub>):

25

2.59-2.80 (m, 4H), 5.72 (m, 1H), 7.00 (t, 2H), 7.19 (dd,  
2H), 7.63 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.84 (s,  
1H), 9.23 (s, 1H).

### 30 5 pavyzdys

1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)propil]-1H-  
imidazolas

35 1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)propil]-1H-  
imidazolas sintetinamas naudojantis 1-ojo pavyzdžio  
procedūromis, vartojant 4-fluorofenetilo bromidą kaip

alkilinimo agentą. Produktas gryninamas momentinės chromatografijos būdu.

$^1\text{H}$  BMR (HCl druska, MeOH- $d_4$ ):

5

2.59-2.80 (m, 4H), 5.72 (m, 1H), 7.00 (t, 2H), 7.19 (dd, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.84 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).

10

1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)propil]-1, 2, 4-triazolas sintetinamas tokiu pat būdu, vietoje pradinių medžiagų naudojant 1-(4-cianofenil)-1, 2, 4-triazolą ir 4-fluorofenetilo bromidą. Produktas gryninamas momentinės chromatografijos būdu.

15

**6 pavyzdys**

1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-1-propenil]-1H-imidazolas

20

a) 1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2-hidroksi-propil]-1H-imidazolas

25

1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2-hidroksi-propil]-1H-imidazolas sintetinamas taip pat kaip ir 1-ajame pavyzdyje, bet vietoje pradinių medžiagų yra naudojamas 1-(4-cianobenzil)-imidazolas ir 4-fluorofenilacetaldehidas. Produktas gryninamas momentinės chromatografijos būdu.

30

$^1\text{H}$  BMR (HCl druska, MeOH- $d_4$ ):

35

2.57-2.70 (m, 1H), 2.75-2.82 (m, 1H), 4.62-4.68 (m, 1H), 5.64-5.66 (m, 1H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.54-7.85 (m, 6H), 9.16 ir 9.21 (2s, kartu 1H).

b) 1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-1-propenil]-1H-imidazolas

1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2-hidroksipropil]-1H-imidazolas yra dehidratuojamas būdu, aprašytu 3-iajame b pavyzdyje. Produktas yra E- ir Z-izomerų (1:1) mišinys. Jis gryninamas momentinės chromatografijos būdu.

10  $^1\text{H}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

3.42 ir 3.52 (2d, kartu 2H), 6.16 ir 6.50 (2t, kartu 1H), 6.91-7.12 (m, 6H), 7.26 ir 7.42 (2d, kartu 2H), 7.55 ir 7.59 (2s, kartu 1H), 7.62 ir 7.75 (2d, kartu 2H).

### 7 pavyzdys

20 1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-1-propenil]-1H-imidazolas

Imidazolas (0.55 g, 8 mmol) ištirpinamas sausame tetrahydrofurane ir šaldomas ledo vonelėje. Į atšaldytą tirpalą sulašinamas  $\text{SOCl}_2$  (0.16 ml, 2 mmol) ir maišomas 25 10 min. Pridėjus 1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-1-propanono (0.34 g, 1.3 mmol), reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 dienas. Pridedama metileno chlorido, ir reakcijos mišinys praplaunamas su vandeniu. Organinis sluoksnis išdžiovinamas, o 30 tirpiklis išgarinamas. Liekanoje yra 35% produkto ( $^1\text{H}$  BMR), izomerų mišinio 9:1 pavidalu. Produktas gryninamas momentinės chromatografijos būdu (eliuentas  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - MeOH 99:1).

35 izomeras b:

$^1\text{H}$  BMR (HCl druska, MeOH- $d_4$ ):

3.62 (d, 2H), 6.65 (t, 1H), 7.05 (t, 2H), 7.26 (dd, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 9.16 (s, 1H).

5

### 8 pavyzdys

10 1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2-propenil]-1, 2, 4-triazolas

a) 3-(4-cianofenil)-1-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-onas

15 3-(4-cianofenil)-1-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-onas  
sintetinamas būdu, aprašytu 4-ajame a pavyzdyje, vietoje pradinių medžiagų naudojant 4-cianobenzaldehydą ir 4-fluoroacetofenoną.

<sup>1</sup>H BMR (CDCl<sub>3</sub>):

20

7.21 (t, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.73 (s, 4H), 7.79 (d, 1H), 8.08 (dd, 2H).

25 b) 3-(4-cianofenil)-1-(4-fluorofenil)-3-(1-triazolil)propanonas

30 Mišinys iš 3-(4-cianofenil)-1-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ono (2.5 g, 10 mmol), 1, 2, 4-triazolo (0.7 g, 10 mmol) ir vieno lašo tritono B šildomas, kol ištirps. Atšaldytas mišinys atskiedžiamas eteriu, ir gautas produktas nufiltruojamas. Produktas naudojamas tolesniam etapui be papildomo gryninimo.

<sup>1</sup>H BMR (CDCl<sub>3</sub>):

35

3.61 (dd, 1H), 4.37 (dd, 1H), 6.25 (dd, 1H), 7.15 (t, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.23 (s, 1H).

5 c) 1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroksi-  
propil]-1, 2, 4-triazolas 1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-  
fluorofenil)-3-hidroksipropil]-1, 2, 4-triazolas  
10 sintetinamas iš 3-(4-cianofenil)-1-(4-fluorofenil)-3-  
(1-triazoil)propanono būdu, aprašytu 4-ajame c  
pavyzdyje. Produktas gryninamas momentinės  
chromatografijos būdu kaip diastereomerų (a+d: b+c,  
2:1) mišinys.

15 <sup>1</sup>H BMR (bazė, CDCl<sub>3</sub>):

2.27-2.37 ir 2.54-2.63 (2m, kartu 1H), 2.76-2.88 (m,  
1H), 4.26 ir 4.41 (2dd, kartu 1H), 5.62 ir 5.91 (2dd,  
kartu 1H), 7.03 ir 7.04 (2t, kartu 2H), 7.22-7.31 (m,  
2H), 7.50 ir 7.55 (2d, kartu 2H), 7.65 ir 7.69 (2d,  
20 kartu 2H), 7.94 ir 8.04 (2s, kartu 1H), 8.05 ir 8.22  
(2s, kartu 1H).

Diastereomerų mišinys ištrinamas dietilo eteryje ir  
filtruojamas. Diastereomeras a+d prisodrintas netirpia  
25 medžiaga (>90%), o diastereomeru b+c - filtratas  
(>80%). Abu diastereomerai toliau gryninami  
perkristalinant iš toluolo.

30 <sup>1</sup>H BMR (HCl druska, MeOH-d<sub>4</sub>):

diastereomeras a+d:

2.67 (ddd, 1H), 2.84 (dd, 1H), 4.54 (dd, 1H), 6.13 (dd,  
1H), 7.04 (t, 2H), 7.33 (dd, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.81  
35 (d, 2H), 8.79 (s, 1H), 9.86 (s, 1H).

diastereomeras b+c:

2.43 (ddd, 1H), 2.94 (ddd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 6.14 (dd, 1H), 7.05 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 8.69 (s, 1H), 9.62 (s, 1H).

5 d) 1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2-propenil]-1, 2, 4-triazolas

1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroksipropil]-1, 2, 4-triazolas (100 mg) kaitinamas  
10 su kalio hidro sulfatu (400 mg) aliejaus vonelėje 140°C temperatūroje 2 valandas. Pridedama metanolio, o neorganinė medžiaga nufiltruojama, išgarinus metanolį gaunasi produktas cis ir trans izomerų mišinys.

15 <sup>1</sup>H BMR (bazė, CDCl<sub>3</sub>):

6.22 (m, 1H), 6.56 (m) cis izomero vinilo protonai, 6.47 (d) ir 6.81 (dd), trans izomero protonai, 6.09 ir 7.12 (2t, kartu 2H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.36 ir 7.49  
20 (2d, kartu 2H), 7.69 ir 8.02 (2d, kartu 2H), 8.03 ir 8.02 (2s, kartu 1H), 8.26 ir 8.12 (2s, kartu 1H).

### 9 pavyzdys

25 1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-1-propenil]-1, 2, 4-triazolas

a) 1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2-hidroksi-propil]-1, 2, 4-triazolas

30

1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2-hidroksipro-pil]-1, 2, 4-triazolas gaunamas būdu, aprašytu 2-ajame pavyzdyje, vietoje pradinių medžiagų naudojant 1-(4-cianofenil)-1, 2, 4-triazolą ir 4-fluoro-  
35 fenilacetaldehidą. Produkto diastereomerai atskiriami momentinės chromatografijos būdu (eliuentas: etilo acetatas/metanolis 95:5).

<sup>1</sup>H BMR (HCl druska, MeOH-d<sub>4</sub>):

diastereomeras a+d:

5

2.62 (dd, 1H), 2.72 (dd, 1H), 4.73 (ddd, 1H), 5.73 (d, 1H), 7.00 (t, 2H), 7.19 (dd, 2H), 7.80 (s, 4H), 8.75 (s, 1H), 9.67 (s, 1H).

10 diastereomeras b+c:

2.66-2.70 (m, 2H), 4.67 (dt, 1H), 5.70 (d, 1H), 6.98 (t, 2H), 7.15 (dd, 2H), 7.80 (s, 4H), 8.78 (s, 1H), 9.78 (s, 1H).

15

b) 1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2-propenil]-1, 2, 4-triazolas

20

1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-1-propenil]-1, 2, 4-triazolas sintetinamas būdu, aprašytu 3-iajame b pavyzdyje nuo 1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2-hidroksipropil]-1, 2, 4-triazolo diastereomero b+c. Šiuo būdu daugiausiai gaunama izomero a. Produktas gryninamas momentinės chromatografijos būdu.

25

<sup>1</sup>H BMR (izomero a HCl druska, MeOH-d<sub>4</sub>):

30

3.47 (d, 2H), 6.97 (t, 1H), 7.04 (t, 2H), 7.26 (dd, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 8.86 (s, 1H), 9.71 (s, 1H).

<sup>1</sup>H BMR (izomero b HCl druska, MeOH-d<sub>4</sub>):

35

3.58 (d, 2H), 6.79 (t, 1H), 7.04 (t, 2H), 7.23 (dd, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.62 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

**10 pavyzdys**

1-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorofenil)-2-oksobutil]-1,  
2, 4-triazolas

5

1-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorofenil)-2-oksobutil]-1,  
2, 4-triazolas gaunamas būdu, aprašytu 1-ajame  
pavyzdyje, pradedant nuo 1-(4-cianobenzil)-1, 2, 4-  
triazolo (1.7 g, 0.0092 mol), n-BuLi (0.0108 mol) ir  
10 etilo 3-(4-fluorofenil)propionato (2.3 g, 0.0117 mol),  
gauto esterinant ir hidrinant 4-fluorocinamono rūgštį.  
Produktas gryninamas momentinės chromatografijos būdu,  
naudojant eliuentą metileno chlorido - metanolio mišinį  
(95:5).

15

<sup>1</sup>H BMR (bazė, CDCl<sub>3</sub>):

2.65-2.95 (m, 4H), 6.15 (s, 1H), 6.93 (t, 2H), 7.04  
(dd, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.97 (s, 1H),  
20 8.18 (s, 1H).

**11-pavyzdys**

2-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)propil] tetrazolas  
25 ir 1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)propil]  
tetrazolas

Į bevandenį DMF azoto atmosferoje pridedama NaH (0.45 g  
55% suspensija mineralinėje alyvoje) ir tetrazolo (1.1  
30 g), ir reakcijos mišinys lengvai šildomas 20 min.  
Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir  
pridedama 1-chloro-1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)  
propano (1.53 g). Tada reakcijos mišinys šildomas dar 6  
valandas. Pridedama vandens, ir produktai ekstrahuojami  
35 etilo acetatu. Išdžiovinus ir išgarinus tirpiklį,  
produktai gryninami momentinės chromatografijos būdu.  
Eliucija, pradėta su grynu metileno chloridu,



palaipsniui pridedant didėjanti metanolio kiekį, duoda iš pradžių 2-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)propil]tetrazolą, kurio  $^1\text{H}$  BMR spektrai yra tokie:

5

$^1\text{H}$  BMR (bazė,  $\text{CDCl}_3$ ):

2.47-2.61 (m, 3H), 2.88-3.01 (m, 1H), 5.93 (dd, 1H), 6.96-7.10 (m, 4H), 7.51 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 8.57 (s, 1H).

10

Tolesnė eliucija duoda 1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)propil]tetrazolą, kurio  $^1\text{H}$  NMR spektrai yra tokie:

15

$^1\text{H}$  BMR (bazė,  $\text{CDCl}_3$ ):

2.50-2.65 (m, 3H), 2.86-2.93 (m, 1H), 5.54 (dd, 1H), 6.98-7.26 (m, 4H), 7.44 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 8.54 (s, 1H).

20

## 12 pavyzdys

5-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2-propenil]tiazolas

25

a) 5-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-1-hidroksi-propil]tiazolas

5-bromotiazolas (1.66 g, 10 mmol) ištirpinamas dietilo eteryje. Azoto atmosferoje- $60^\circ\text{C}$  temperatūroje labai lėtai pridedama n-butilličio (4.85 ml, 2.5 M). Po 20 min. maišymo- $60^\circ\text{C}$  temperatūroje į dietilo eterį toje pačioje temperatūroje pridedama (4-cianofenil)-2-(4-fluorofenil)etilketono (2.5 g, 10 mmol), ir maišymas tęsiamas dar 2 valandas. Reakcijos mišiniui leidžiama atšilti iki kambario temperatūros, ir po to jis

35

suskaldomas su prisotintu amonio chlorido tirpalu. Atskiriamas dietilo eterio sluoksniu, o tirpiklis išgarinamas. Pridedama vandens, ir produktas ekstrahuojamas etilo acetatu. Išdžiovinus ir išgarinus  
5 tirpiklį, liekana maišoma su etanoliu, o juodos nuosėdos nufiltruojamos. Etanolis išgarinamas, o produktas gryninamas momentinės chromatografijos būdu (eliuentas: dichlormetanas/metanolis 46:1).

10  $^1\text{H}$  BMR (bazė,  $\text{CDCl}_3$ ):

2.33-2.40 (m, 1H), 2.52-2.67 (m, 2H), 2.68-2.83 (m, 1H), 6.96 (t, 2H), 7.061 (dd, 2H), 7.65 (AB ketvirtis, 4H), 7.73 (s, 1H), 8.73 (s, 1H).

15

b) 5-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-1-propenil] tiazolas

5-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-1-propenil] tiazolas gaunamas būdu, aprašytu 3-iajame b pavyzdyje nuo  
20 5-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-1-hidroksi-propil] tiazolo. Produktą sudaro daugiausiai izomeras a. Izomerai atskiriami momentinės chromatografijos būdu (eliuentas: etilo acetatas/metanolis 99:1).

25

$^1\text{H}$  BMR (bazė,  $\text{CDCl}_3$ ):

izomeras a:

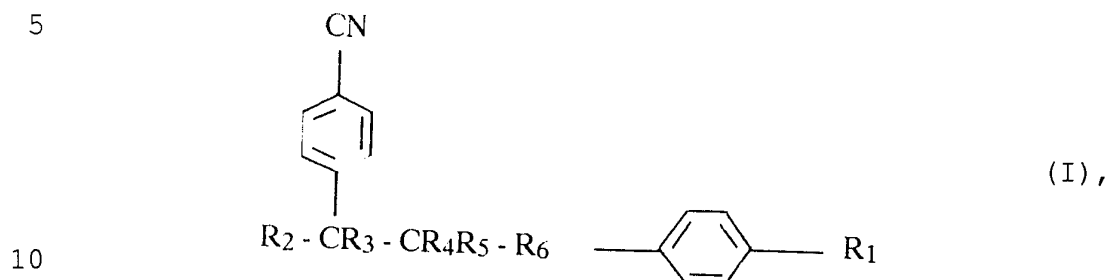
30 3.35 (d, 2H), 6.37 (t, 1H), 6.70 (t, 2H), 7.03 (dd, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.67 (s, 1H).

izomeras b:

35 3.60 (d, 2H), 6.41 (t, 1H), 7.01 (t, 2H), 7.14 (dd, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.92 (s, 1H).

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys formulės (I),



kurioje  $R_1$  yra H,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , CN,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$  arba halogenas,  $R_2$  yra heterociklinis radikalas, parinktas iš 1-imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirimidinilo, oksazolilo, tiazolilo, izoksazolilo ir izotiazolilo,  $R_3$  yra H arba OH,  $R_4$  yra H,  $R_5$  yra H arba OH;

20 arba  $R_4$  yra H, o  $R_3$  ir  $R_5$  susijungę sudaro ryšį;

arba  $R_3$  yra H, o  $R_4$  ir  $R_5$  susijungę sudaro =O;

25  $R_6$  yra metilenas, etilenas, -CHOH-,  $-CH_2-CHOH-$ ,  $CHOH-CH_2-$ ,  $-CH=CH-$ , arba  $-C(=O)-$ ;

arba  $R_4$  yra H, o  $R_5$  ir  $R_6$  susijungę sudaro =CH- arba =CH- $CH_2-$ ;

30 arba stereoizomeras; arba jo netoksiška, farmaciniu požiūriu tinkama druska, gauta pridėjus rūgšties.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n - t i s tuo, kad  $R_3$  ir  $R_4$  yra H,  $R_5$  yra OH arba  $R_3$  yra OH,  $R_4$  ir  $R_5$  yra H ir  $R_6$  yra metilenas arba etilenas; arba  $R_3$ ,  $R_4$  ir  $R_5$  yra H, o  $R_6$  yra -CHOH-,  $-CH_2-CHOH-$  arba -CHOH- $CH_2-$ ;

$R_1$  ir  $R_2$  turi reikšmes, nurodytas 1 punkte.

3. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n -  
 5 t i s tuo, kad  $R_3$  ir  $R_4$  yra H,  $R_5$  yra OH ir  $R_6$  yra metilenas arba etilenas; arba  $R_3$ ,  $R_4$  ir  $R_5$  yra H, o  $R_6$  yra -CHOH-, CH<sub>2</sub>-CHOH- arba -CHOH-CH<sub>2</sub>-, o

$R_1$  ir  $R_2$  turi reikšmes, nurodytas 1 punkte.

10

4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -  
 t i s tuo, kad  $R_4$  yra H, o  $R_3$  ir  $R_5$  susijungę sudaro ryšį arba =O, o  $R_6$  yra metilenas arba etilenas;

15 arba  $R_3$  ir  $R_4$  yra H, o  $R_5$  ir  $R_6$  susijungę sudaro =CH-, =CH-CH<sub>2</sub>-;

arba  $R_3$ ,  $R_4$  ir  $R_5$  yra H, o  $R_6$  yra -CH=CH- arba -C(=O)-, arba  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  ir  $R_6$  yra H, o

20

$R_1$  ir  $R_2$  turi reikšmes, nurodytas 1 punkte.

5. Junginys pagal bet kurią iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n -  
 k i r i a n t i s tuo, kad  $R_2$  yra parenkamas iš 1-  
 25 imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo ir tiazolilo.

6. Junginys pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n -  
 t i s tuo, kad  $R_2$  yra parenkamas iš 1-imidazolilo, 1-  
 1,2,4-triazolilo, 1- arba 2-tetrazolilo ir 5-tiazolilo.

30

7. Junginys nurodytas 1 punkte, kuris yra 1-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorofenil)butil]-1H-imidazolas, jo stereoizomeras arba netoksiška, farmaciniu požiūriu tinkama druska, gauta pridėjus rūgšties.

35

8. Junginys, nurodytas 1 punkte, kuris yra 1-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorofenil)-2-hidroksibutil]-1H-

- imidazolas, jo stereoizomeras arba netoksiška, farmaciniu požiūriu tinkama druska, gauta pridėjus rūgštis.
- 5 9. Junginys, nurodytas 1 punkte, kuris yra 1-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorofenil)-1-butenil]-1,2,4-triazolas, jo stereoizomeras arba netoksiška, farmaciniu požiūriu tinkama druska, gauta pridėjus rūgštis.
- 10 10. Junginys, nurodytas 1 punkte, kuris yra 1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2-hidroksipropil]-1,2,4-triazolas, jo stereoizomeras arba netoksiška, farmaciniu požiūriu tinkama rūgštis druska, gauta pridėjus rūgštis.
- 15 11. Junginys, nurodytas 1 punkte, kuris yra 1-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorofenil)-2-hidroksibutil]-1,2,4-triazolas, jo stereoizomeras arba netoksiška, farmaciniu požiūriu tinkama rūgštis druska, gauta pridėjus rūgštis.
- 20 12. Junginys, nurodytas 1 punkte, kuris yra 1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroksipropil]-1,2,4-triazolas, jo stereoizomeras arba netoksiška, farmaciniu požiūriu tinkama rūgštis druska, gauta pridėjus rūgštis.
- 25 13. Junginys, nurodytas 1 punkte, kuris yra 1-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorofenil)-2-oksobutil]-1,2,4-triazolas, jo stereoizomeras arba netoksiška, farmaciniu požiūriu tinkama rūgštis druska, gauta pridėjus rūgštis.
- 30 14. Junginys, nurodytas 1 punkte, kuris yra 1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-1-propenil]-1,2,4-triazolas, jo stereoizomeras arba netoksiška,

farmaciniu požiūriu tinkama rūgštis druska, gauta pridėjus rūgštis.

- 5 15. Junginys, nurodytas 1 punkte, kuris yra 5-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-1-hidroksipropil]tiazolas, jo stereoizomeras arba netoksiška, farmaciniu požiūriu tinkama rūgštis druska, gauta pridėjus rūgštis.
- 10 16. Junginys, nurodytas 1 punkte, kuris yra 1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)propil]tetrazolas, jo stereoizomeras arba netoksiška, farmaciniu požiūriu tinkama rūgštis druska, gauta pridėjus rūgštis.
- 15 17. Junginys, nurodytas 1 punkte, kuris yra 2-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)propil]tetrazolas, jo stereoizomeras arba netoksiška, farmaciniu požiūriu tinkama rūgštis druska, gauta pridėjus rūgštis.
- 20 18. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš junginio, nurodyto bet kuriame iš 1-17 punktų, ir farmaciniu požiūriu tinkamo nešiklio.
- 25 19. Junginio, nurodyto bet kuriame iš 1-17 punktų, panaudojimas aromatazės slopinimui.
- 30 20. Junginio, nurodyto bet kuriame iš 1-17 punktų, panaudojimas vaisto, skirto arommatazės slopinimui, gamybai.
- 35 21. Panaudojimas pagal 20 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vaisto gamybai naudoja nuo 10 iki 200 mg junginio, nurodyto bet kuriame iš 1-17 punktų.