

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3164**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 233/64,**
A61K 31/415

(21) Paraiškos numeris: **IP175**

(22) Paraiškos padavimo data: **1992 08 28**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 08 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 02 27**

(31,32,33) Prioritetas: **9125924.2, 1991 12 05, GB**

(72) Išradėjas:

Arto Johannes Karjalainen, FI
Marja-Liisa Soedervall, FI
Arja Marketta Kalapudas, FI
Reino Olavi Pelkonen, FI
Alre Marja Laine, FI
Risto Arvo Sakari Lammintausta, FI
Jarmo Sakari Salonen, FI

(73) Patent savininkas:

Orlon-yhtymä Oy, P.O.Box 65, SF-02101 Espoo, FI

(74) Patentinis patikėtinis:

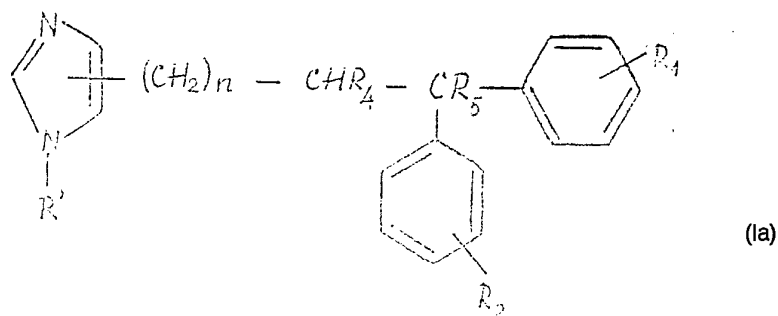
Marlus Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

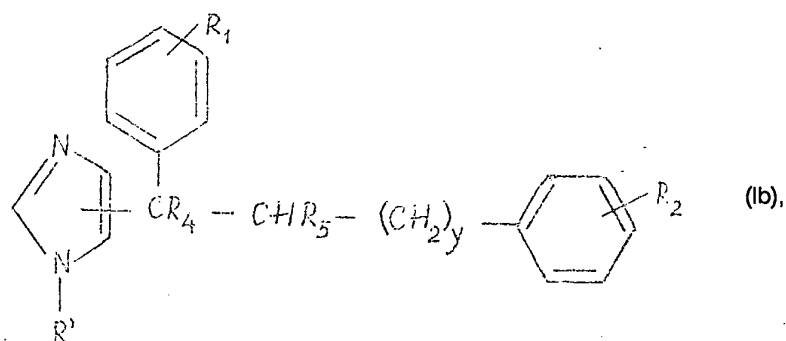
Nauji selektyviai aromatažę inhibuojantys 4(5)-imidazolai

(57) Referatas:

Nauji 4(5)-imidazolo dariniai, aprašomi formule



ir



kurioje vienas iš R_1 ir R_2 yra CN, o kitas yra H, CH_3 , OCH_3 , NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F arba halogenas;

R' yra H arba - CH_2 -, kur R_3 yra H, CH_3 arba halogenas; R_4 yra H ir R_5 yra H arba

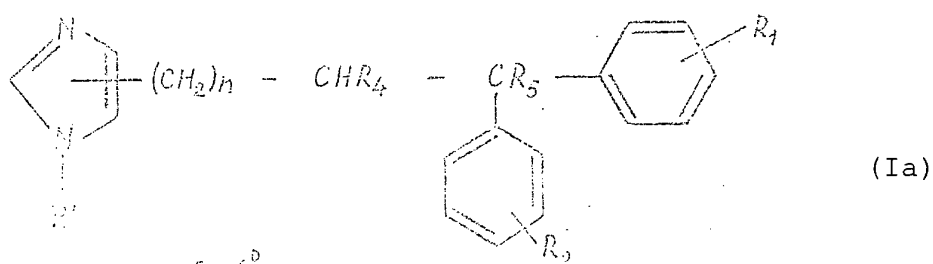
R_4 ir R_5 kartu sudaro ryšį, n yra 1 arba 2 ir y yra nuo 0 iki 2, jų stereoizomerai ir jų netoksiškos, farmaciškai priimtinos rūgščių druskos, pasižyminčios selektyviai aromatazę inhibuojančiomis savybėmis, palyginus su desmolazę inhibuojančiomis jų savybėmis. Išradimo junginiai yra vertingi, gydant nuo estrogeno priklausancias ligas, pvz., krūties vėžį arba gerybinę prostatos hiperplaziją (GPH).

Šis išradimas susijęs su pakeisto imidazolo dariniais, jų stereoizomerais ir jų netoksiškoms farmaciškai priimtiniomis rūgščių druskomis, jų gavimu, iš jų sudarytais farmaciniais mišiniais ir jų panaudojimu.

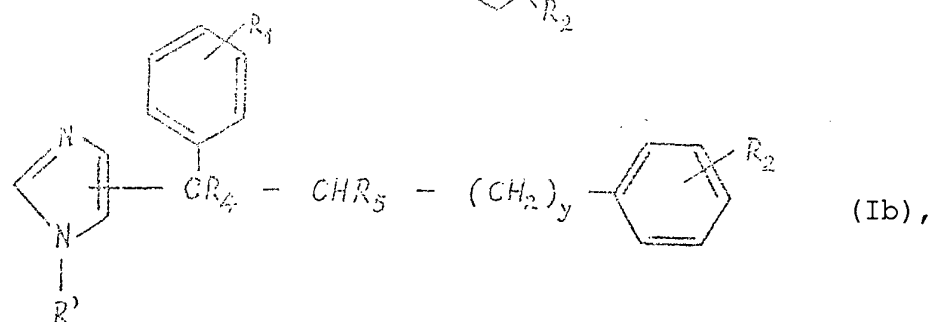
5

Šio išradimo imidazolo darinių formulės yra (Ia) arba (Ib):

10



15



20

kuriuose vienas iš R_1 ir R_2 yra CN, o kitas yra H, CH_3 , OCH_3 , NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F arba halogenas; R' yra H arba

25



30

, kur R_3 yra H, CH_3 arba halogenas; R_4 yra H ir R_5 yra H arba R_4 ir R_5 kartu sudaro ryšį, n yra 1 arba 2 ir y yra 0,1 arba 2.

35

(Ia) ir (Ib) formulių junginiai yra dažniausiai pakeisti arba dažniausiai R' yra H. (Ia) formulės junginiams dažniausiai R_1 yra CN ir R_2 yra H, CN, CF_3 , OCH_3 arba halogenas; ypač CN arba F. (Ib) formulės

junginiams dažniausiai R_1 ir R_2 abu yra CN arba pakaitalas, kuris nėra CN, o yra H arba halogenas; ypač F; dažniausiai R_1 yra CN ir R_2 yra H arba halogenas, ypač F. Y dažniausiai yra 1 arba 2.

5

Šių junginių stereoizomerai ir netoksiškos farmaciškai, priimtinos rūgščių druskos taip pat įeina į šį išradimą.

- 10 (Ia) ir (Ib) formulių junginiai ir jų stereoizomerai sudaro rūgščias druskas tiek su organinėmis, tiek ir su neorganinėmis rūgštimis. Tuo būdu, jie gali sudaryti daug farmaciškai naudingų rūgščių druskų, kaip, pvz.,
- 15 chloridų, bromidų, sulfatų, nitratų, fosfatų, sulfonatų, formiatų, tartratų, maleatų, citratų, benzoatų, salicilatų, askorbatų ir panašiai.

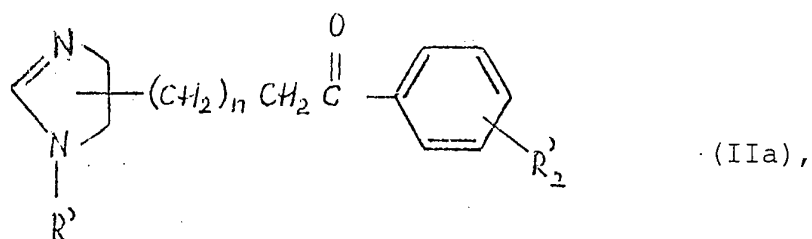
- Iš išradimą įtraukti farmaciniai mišiniai, kurie susideda mažiausiai iš kelių formulės (Ia) ir (Ib)
- 20 junginių, jų stereoizomerų arba netoksiškos, farmaciškai priimtinos druskos ir suderinamų, farmaciškai priimtinių nešiklių.

- EP-A-0311447 aprašo difenilu pakeistus imidazolo darinius, kurie, kaip tvirtinama, yra aromatazės inhibitoriai. Junginiai, kuriuose fenilo žiedas yra pakeičiamas ciano grupe, nėra atskleisti. EP-A-0390558
- 25 aprašo difenilu pakeistus imidazolo darinius, kurie, kaip tvirtinama, yra aromatozės inhibitoriai.
- 30 Junginiai, kuriuose fenilo žiedas yra pakeičiamas ciano grupe, nėra ypatingai atskleisti ar išaiškinti; taip pat nėra pateikta jokių bandymų duomenų tokiems junginiams.

- 35 Šio išradimo junginiai turi selektyvias aromatazės inhibuojančias savybes, palyginus su jų desmolazės inhibicinėmis savybėmis ir yra vertingi, gydant

estrogeno priklausančias ligas, pvz., krūties vėžį ar gerybinę prostatos hiperplaziją (GPH). Dar daugiau - šio išradimo junginiai yra netikėtai stipriau veikiantys aromatazės inhibitoriai negu junginiai, turintys ne CN pakaitus fenilo žieduose. Įdomu, kad fenilo nesočių (Ia) ir (Ib) formulių junginių selektyvumas, atrodo, yra reguliuojamas geometrinės izomerijos taip, kad žinomos konfigūracijos selektyvumo koeficientas yra didesnis negu vienas tūkstantis.

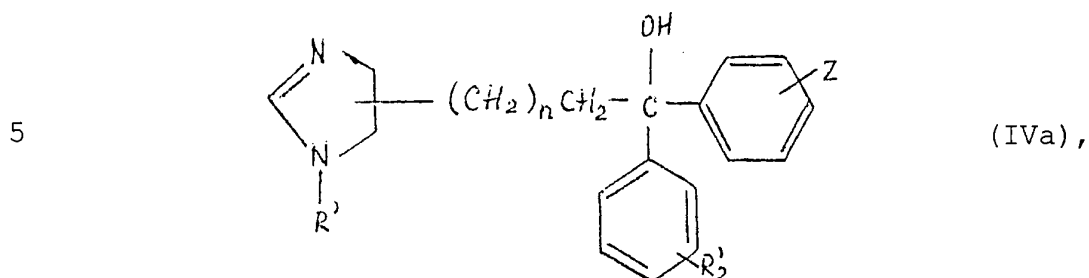
(Ia) formulės junginiai gali būti gauti, paveikiant (IIa) formulės ketoną



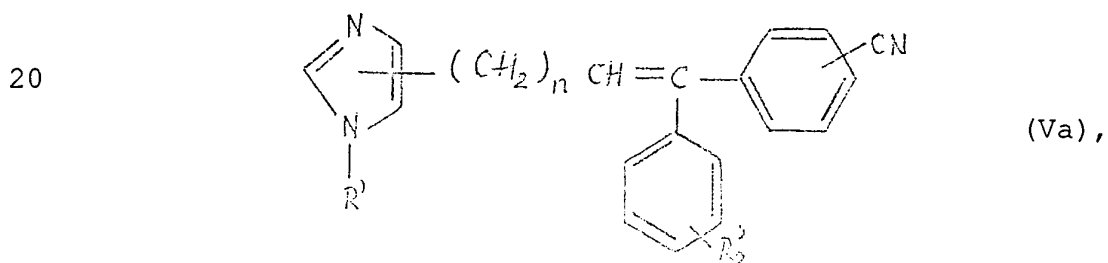
Kurioje R' yra blokuojanti benzilo grupė, n yra 1 arba 2 ir R₂ yra H, CH₃, OCH₃, CF₃, CHF₂, CH₂F arba halogenas, su atitinkamu (IIIa) formulės reagentu



kurioje Hal yra halogenas, ypač bromas, ir Z yra blokuojanti grupė, tokia kaip ret-butylaminokarbonilo grupė, -CONHC(CH₃)₃, arba oksazolino grupė atitinkamam tirpiklyje, pvz., tetrahidrofurane, dalyvaujant alkiličiui, pvz., n-butiličiui arba magniui, kad gautume (IVa) formulės junginius



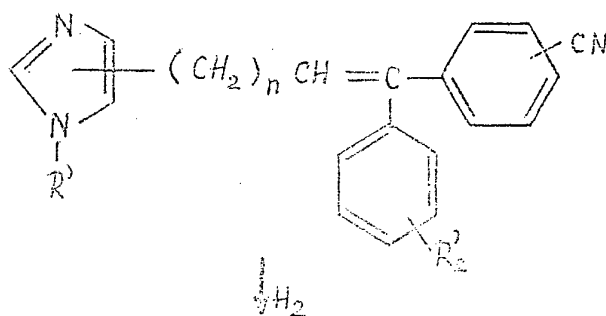
10 kurioje Z, R'₂, R' ir n yra tokie, kaip apibrėžti (IIa) ir (IIIa) formulėms (IVa) formulės junginiai toliau yra dehidratuojami virinant su grįžtamu šaldytuvu su, pvz., SOCl₂, POCl₃ arba PCl₅, pasirenkant atitinkamą tirpiklį, 15 toki, kaip acetonitrilas. Blokuojanti grupė Z tuo pačiu metu reaguoja, kad sudarytų (Va) formulės junginius



25 kuriose R', n ir R'₂ yra tokie, kaip apibrėžti (IIa) formulei. Neprisotinti (Va) junginiai yra išskiriami ir tada hidrinami. Alternatyviai jie gali būti hidrinami iš karto rūgštinėje terpėje be priešlaikinio išskyrimo. 30 Hidrinimą patogu atlikti kambario temperatūroje, gerai maišant alkoholyje, pvz., etanolyje, dalyvaujant katalizatoriui, vandenilio atmosferoje. Tinkami katalizatoriai yra, pvz., platinos oksidas, Pd/C arba Renėjaus nikelis.

35 Šios stadijos redakcijos schema gali būti pavaizduota taip:

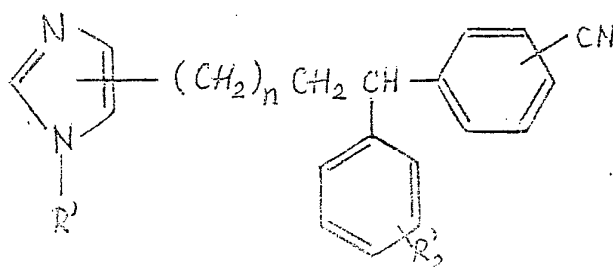
5



(Va)

5

10



(VIa),

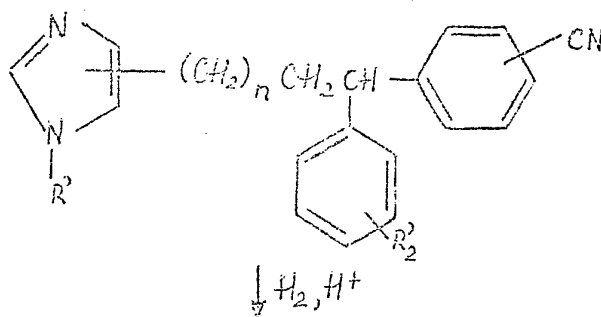
15

kurioje R'_2 , R' ir n yra tokie, kaip apibrėžti (Va) formulei.

20

Pakeista arba nepakeista benzilo grupė R gali būti pašalinta taip pat ir hidrinimu. Tuo atveju hidrinimas atliekamas rūgščioje terpėje, tokioje, kaip druskos rūgštis - etanolio mišinys. Šio hidrinimo, kuris duoda (Ia) formulės junginius, kur kiekvienas iš R' , R_4 ir R_5 yra vandenilis, reakcijos shema gali būti pavaizduota taip:

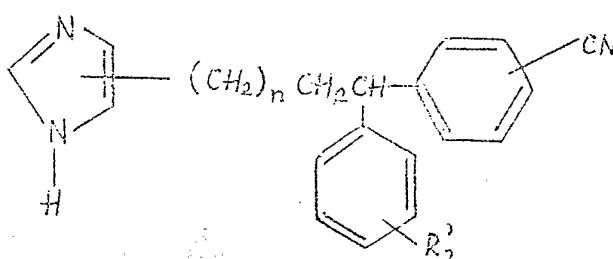
25



(VIa)

30

35

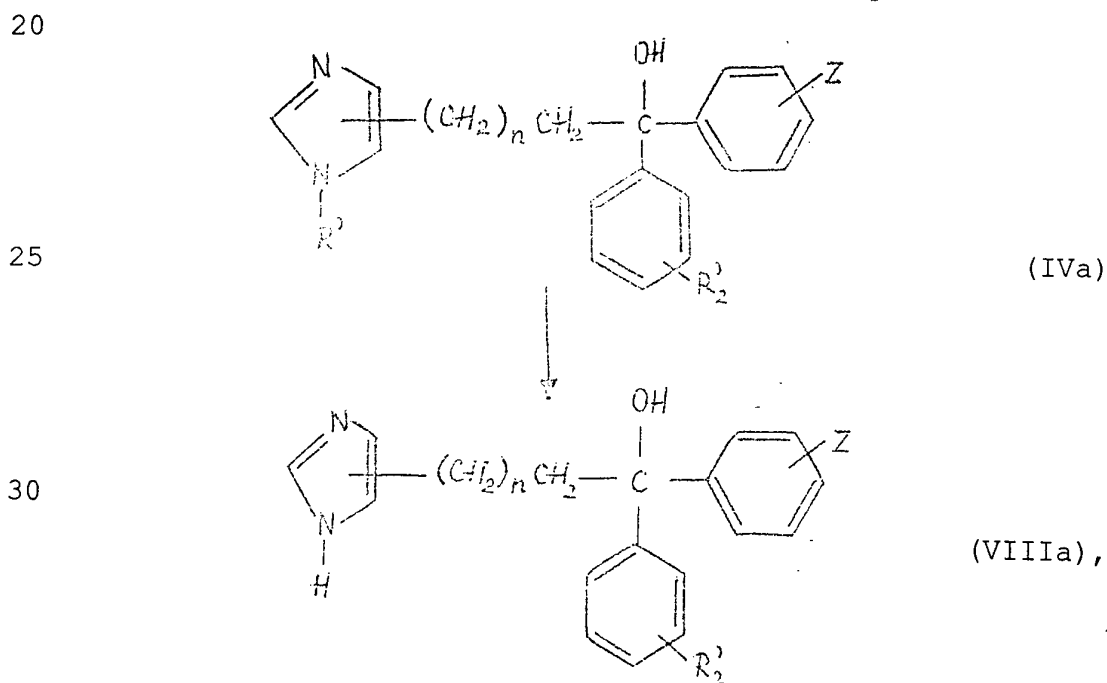


(VIIa),

5 kuriose R'_2 ir n yra tokie, kaip apibrėžti formulei (Va).

(IIa) ($n=1$) formulės ketonas gali būti gautas, pvz., iš 4(5)-imidazolo aldehydo ir atitinkamo acetofenono aldoline kondensacija ir hidrinimu.

10 (VIIa) formulės junginiai gali taip pat būti gauti betarpiškai iš (Va) junginių, hidrinant dvigubą jungtį ir blokuojančią benzilo grupę tuo pačiu metu. Kitas benzilinės R' grupės pašalinimo būdas yra paveikti (IVa) formulės junginius vandenilio pernešimo reakcija, kurioje pradinis (IVa) junginys yra virinamas amonio formiatu ir 10% Pd/C atitinkamame alkoholyje, tokiame kaip metanolis arba etanolis arba jų vandens tirpale. Reakcijos schema gali būti pavaizduota taip:



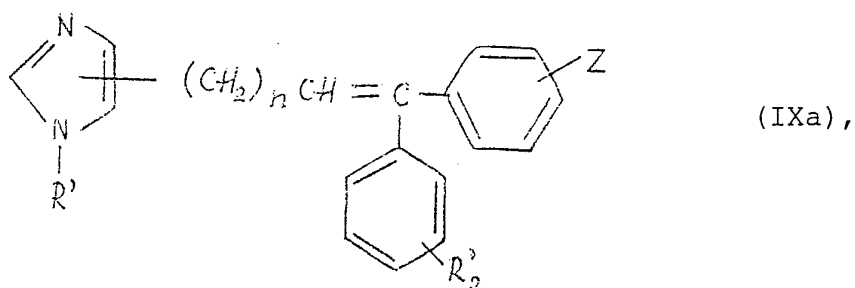
kuriose Z , R'_2 ir n yra tokie, kaip apibrėžti (IIa) ir (IIIa) formulėm.

(VIIIa) formulės junginiai toliau yra dehidratuojami ir hidrinami, kaip aprašyta anksčiau, kad būtų gauti (VIIa) formulės junginiai.

5 Kitas (Ia) formulės junginių gavimo būdas yra (IVa) arba (VIIIa) formulių junginių virinimas atitinkamame tirpiklyje, tokiame kaip dichlormetanas, dalyvaujant SOCl_2 , kad gautume formulės (IXa) junginius

10

15

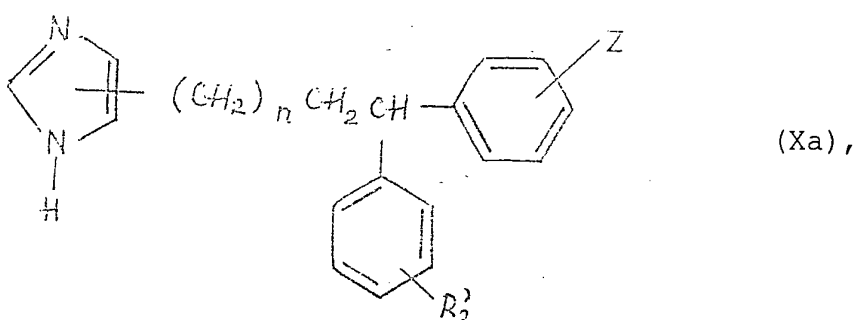


20

kurioje R' yra H arba blokuojanti grupė ir Z , R'_2 ir n yra tokie, kaip apibrėžti (IVa) formulei. (IXa) formulės junginiai toliau yra veikiami vandenilio pernešimo reakcija arba hidrinami, kad gautume (Xa) formulės junginius

25

30



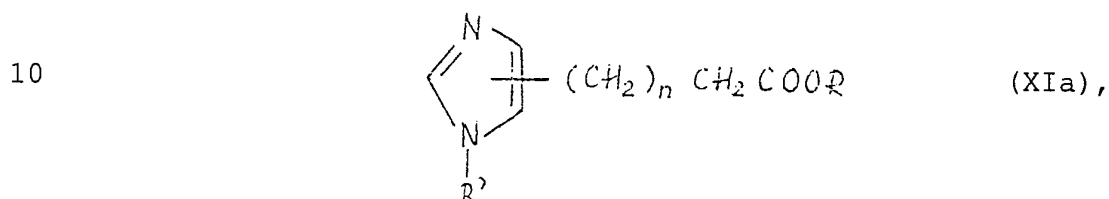
35

kurioje Z , R'_2 ir n yra tokie, kaip apibrėžti formulei (IVa). (Xa) formulės junginiai toliau yra veikiami SOCl_2 , kad gautume (VIIa) formulės junginius.

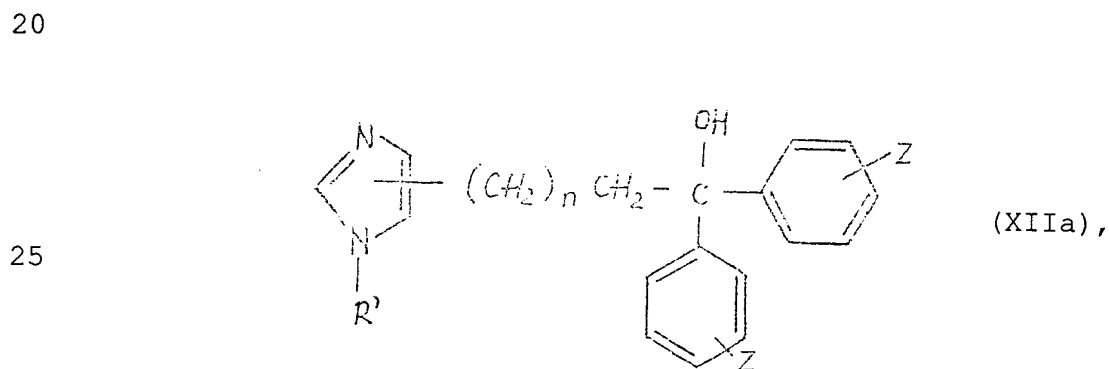
(Xa) formulės junginiai gali būti gauti vandenilio pernešimo reakcija iš (IVa) formulės junginių, kuriuose

pradinis (IVa) junginys yra virinamas su amonio formiatu ir 10% Pd/C rūgščioje terpėje, tokioje kaip acto rūgštis.

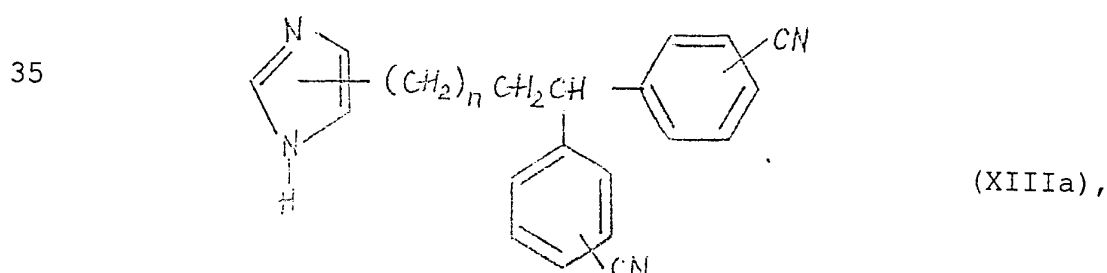
- 5 (Ia) formulės junginiai, kur R_2 ir R_1 gali būti gauti paveikiant (XIa) formulės eterį



15 kurioje R' yra blokuojanti benzilo grupė, n yra 1 arba 2 ir R yra žemesnė alkilo grupė, ypač C_1 - C_3 -alkilas su (IIIa) reagentu atitinkamame tirpiklyje pvz., tetrahidrofurane, dalyvaujant alkil ličiui pvz., n-butil ličiui arba magniui, kad gautume (XIIa) formulės junginius



30 kurioje R' , n ir Z yra tokie, kaip apibrėžti (XIa) ir (IIIa) formulėms. (XIIa) formulės junginiai yra toliau veikiami tokiais būdais, kokie buvo aprašyti anksčiau (XIIIa) formulės junginių gavimui



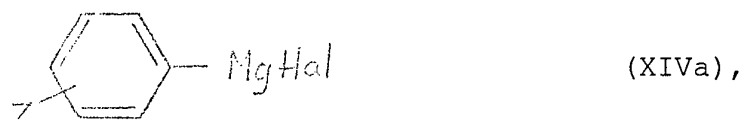
5 kurioje n yra 1 arba 2.

(XIa) formulės pradinis junginys gali taip pat būti gautas, pvz., esterifikuojant atitinkamą rūgštį įprastu būdu.

10

(XIIa) formulės junginiai gali taip pat būti gauti Grinjaro reakcija, kuri apima virinimą tinkamame tirpiklyje (XIa) formulės esterį su Grinjaro reagentu (XIVa)

15



20

kur Hal yra halogenas, ypač bromas ir Z yra oksazolino grupė. Grinjaro reagentas yra gaunamas paveikiant atitinkamą halogeninį darinį magniu. Reakcijai tinkamais tirpikliais yra įvairūs eteriai, dažniausiai tetrahidrofuranas.

25

(Ia) formulės junginiai, kur pakaitas(-ai) yra CN, gali būti gauti iš atitinkamų junginių, kur pakaitas(-ai) yra NH₂, diazotiniu.

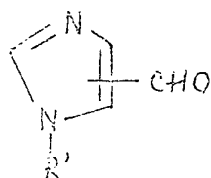
30

(Ia) formulės junginiai, kur pakaitas(-ai) yra NH₂, gali būti gauti, hidrinant atitinkamus junginius, kur pakaitas(-ai) yra NO₂. (Ia) formulės junginiai, kur pakaitas(-ai) yra NO₂, gali būti gauti nitrinant.

35

(Ib) formulės junginiai gali būti gauti nuoseklia reakcijų seka, susidedančia pirmiausiai iš 4(5)-imidazolo aldehido(IIb) reakcijos

5

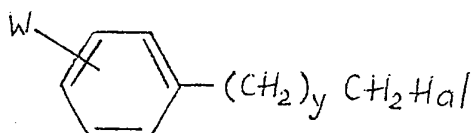


(IIb),

10

kur R' yra blokuojanti benzilo grupė, su arilalkilhalogenidu (IIIb)

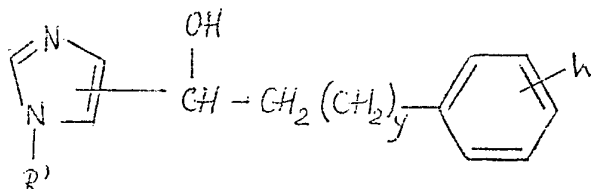
15



(IIIb),

20 kur Hal yra halogenas, y yra nuo 0 iki 2 ir W yra R'₂ arba Z. R'₂ yra H, CH₃, OCH₃, CF₃, CHF₂, CH₂F arba halogenas ir Z yra blokuojanti grupė, tokia kaip tretbutilaminokarbonilo grupė, -CONHC(CH₃)₃ arba oksazolino grupė, esant magniui arba alkil ličiui
25 tokiam kaip n-butil ličiui. Ši reakcija duoda tokius (IVb) junginius:

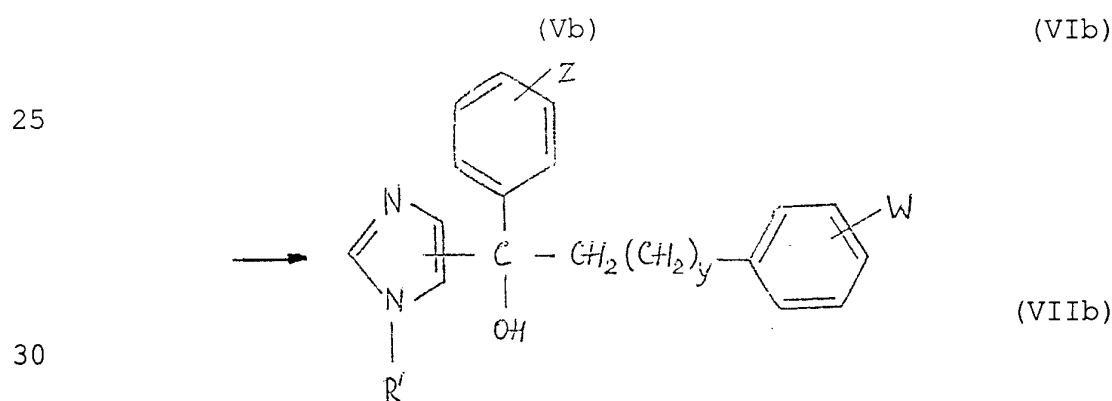
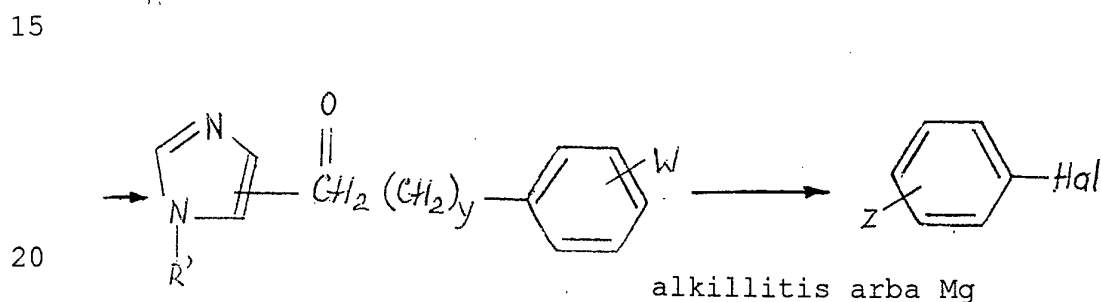
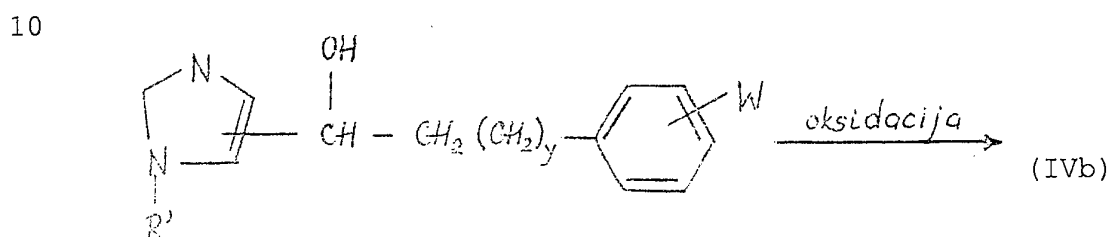
30



(IVb)

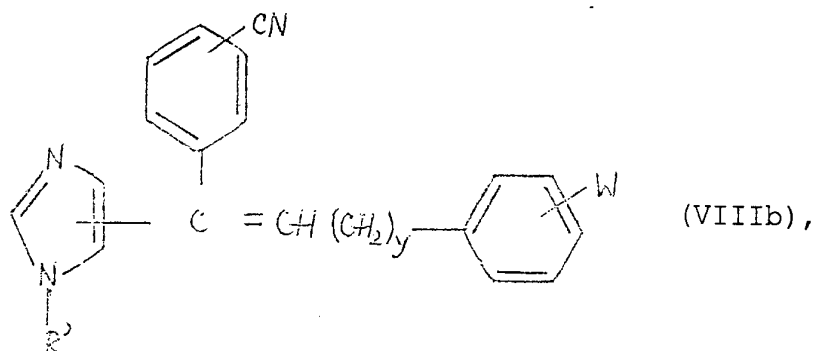
Šioje reakcijoje arilalkilhalogenido darinys gali būti,
35 pvz., arilalkilbromido darinys. Tinkamais reakcijai tirpikliais yra įvairūs eteriai, dažniausiai tetrahidrofuranas.

(IVb) formulės junginiai toliau yra oksiduojami, pvz., mangano dioksidu, kad gautume (Vb) formulės junginius, kuriems leidžiama reaguoti su atitinkamu halogenido dariniu (VIb) atitinkamame tirpiklyje, tokiaime, kaip tetrahidrofuranas, dalyvaujant alkililičiui, pvz., n-butil ličiui arba magniui, kad gautume (VIIb) formulės junginius, kur R', y, W ir Z yra tokie, kaip apibrėžti (IIb) ir (IIIb) formulėms. Šios stadijos reakcijos schema gali būti pavaizduota taip:



(VIIb) formulės junginiai toliau yra virinami su, pvz., SOCl₂, POCl₃ arba PCl₅, pasirenkant atitinkamą tirpiklį, tokį, kaip acetonitrilas, kad gautume formulės (VIIIb) junginius

5



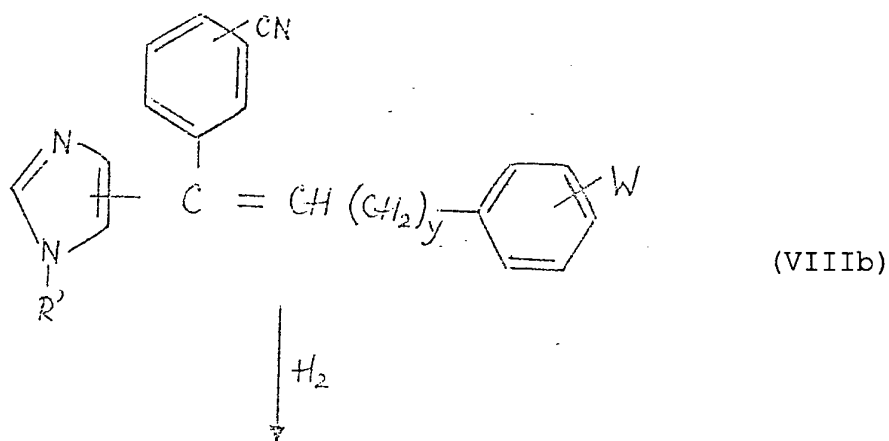
10 kurioje R' yra y tokie, kaip apibrėžti anksčiau, ir W yra CN arba R'₂.

(Vb) formulės junginiai, kur W yra R, taip pat gali būti gauti 4(5)-acetilimidazolo aldoline kondensacija su atitinkamu aldehidu ir po to atliekamu kondensacijos produkto hidrinimu.

(VIIIb) neprisotinti junginiai yra išskiriami ir po to hidrinami. Alternatyviai jie gali būti hidrinami betarpiškai rūgščioje terpėje be priešlaikinio išskyrimo. Hidrinimą patogų atlikti kambario temperatūroje, gerai maišant alkoholyje, pvz., etanolyje, dalyvaujant katalizatoriui, vandenilio atmosferoje. Tinkami katalizatoriai yra, pvz., platinos oksidas, Pd/C arba Renėjaus nikelis.

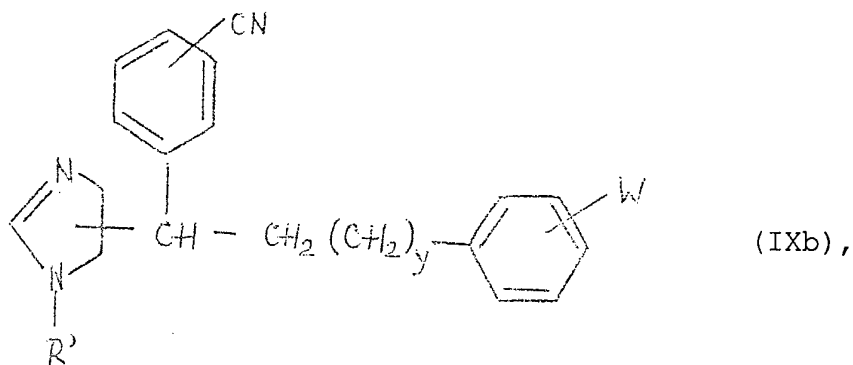
Šios stadijos schema gali būti pavaizduota taip:

30



5

10



15

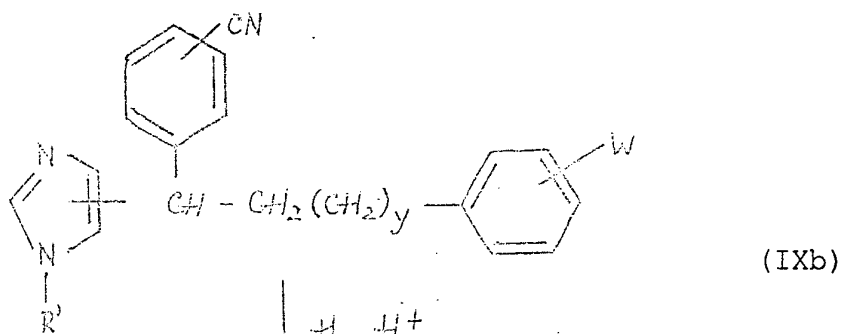
kur R' , y ir W yra tokie, kaip apibrėžti (VIIIb) formulei.

20

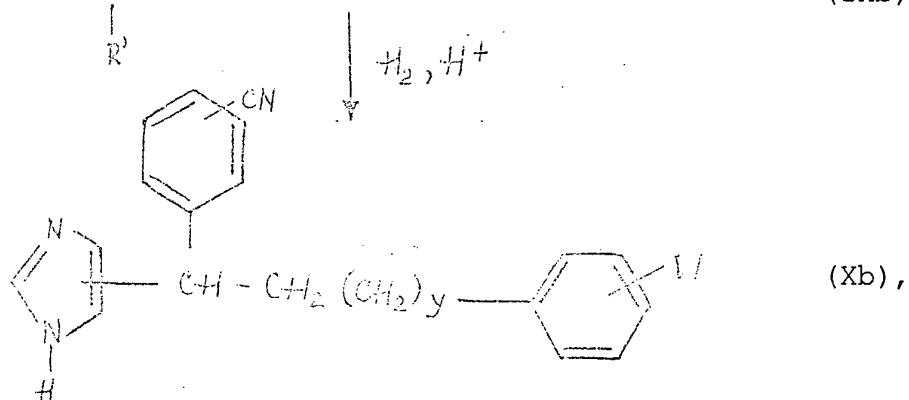
Pakeista arba nepakeista benzilo grupė R' gali būti taip pat pašalinta hidrinimu. Tuo atveju hidrinimas atliekamas rūgščioje terpėje, tokioje, kaip druskos rūgštis-etanolio mišinyje. Šio hidrinimo, kuris duoda (Ib) formulės junginius, kur R' , R_4 ir R_5 yra vandenilis, schema gali būti pavaizduota taip:

25

30

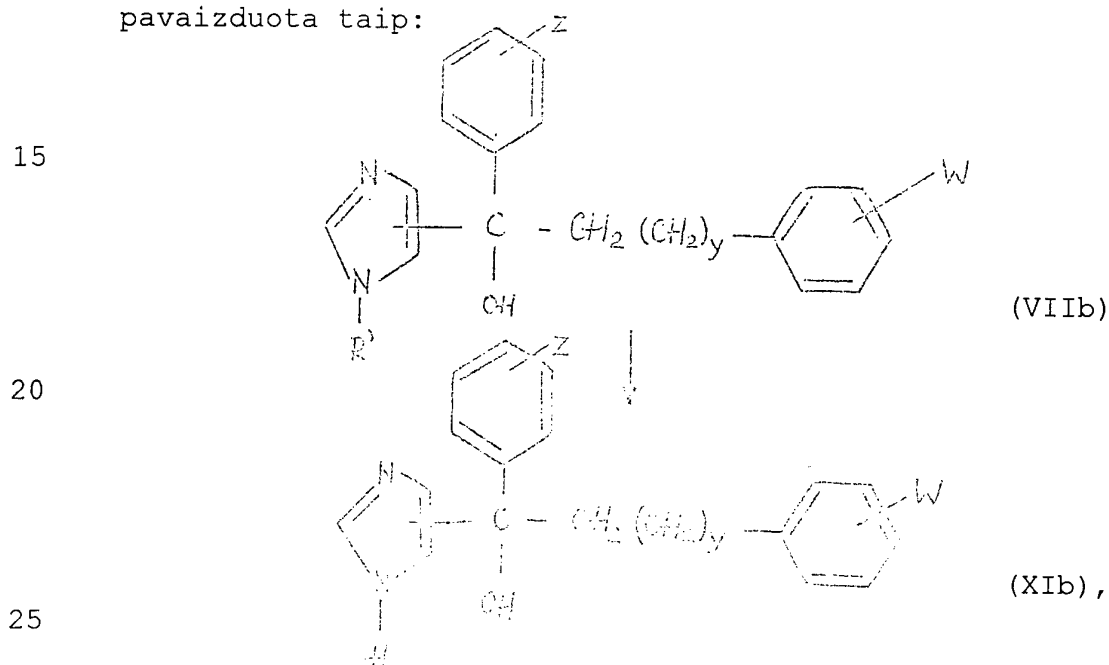


35



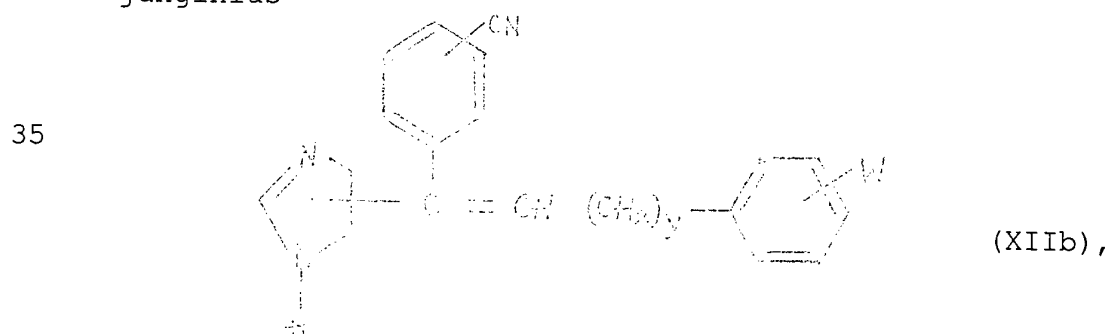
kur W yra toks, kaip apibrėžtas (VIIb) formulei.

(Xb) formulės junginiai gali būti gauti betarpiškai iš (VIIIb) junginių, hidrinant tiek dvigubą jungtį, tiek blokuojančią benzilo grupę tuo pačiu metu. Kitas benzilinės grupės pašalinimo būdas yra paveikti (VIIb) formulės junginius vandenilio pernešimo reakcija, kurioje (VIIb) pradinis junginys yra virinamas su amonio formiatu ir 10% Pd/C atitinkamame alkoholyje, tokiame, kaip metanolis arba etanolis arba jų vandeninis tirpalas. Reakcijos schema gali būti pavaizduota taip:



kur Z yra blokuojanti grupė, kaip apibrėžta anksčiau, W yra Z arba R'₂, o y yra nuo 0 iki 2.

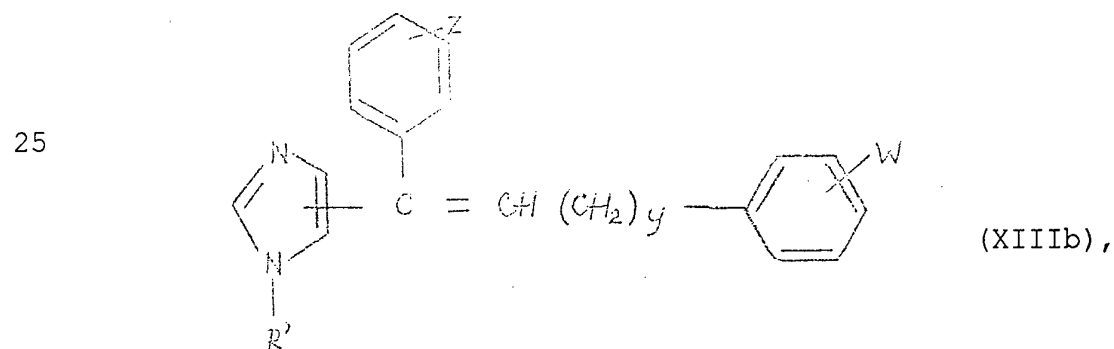
(XIb) formulės junginiai toliau yra dehidrinami kaip aprašyta anksčiau, kad sudarytų (XIIb) formulės junginius



kurioje W yra CN arba R'_2 ir y yra nuo 0 iki 2.

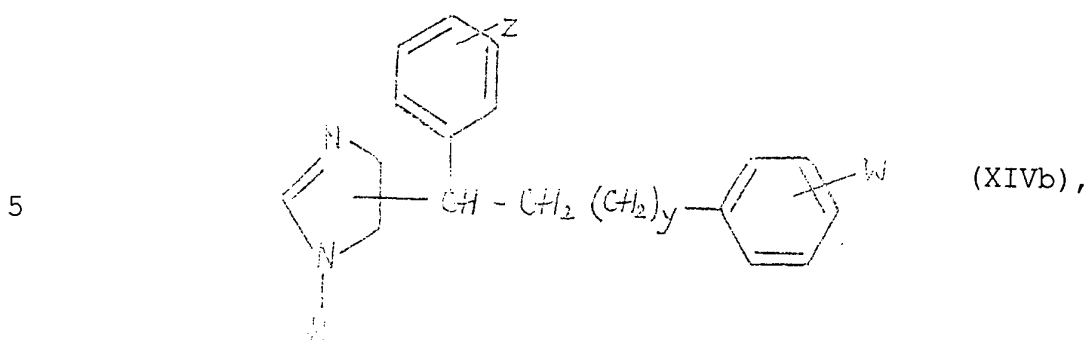
(VIIIb) ir (XIIb) formulių junginiai, kur W yra CN arba R'_2 , gali būti gauti taip pat iš (VIIb) ir (XIb) formulių junginių, kur Z yra oksazolo grupė ir W yra oksazolo grupė arba R'_2 , leidžiant reaguoti tiems junginiams su atitinkama mineraline rūgštimi, paverčiant susidariusią rūgšties grupę(-es) į amido grupę(-es) įprastais metodais ir tolesniu virinimu su, pvz., $SOCl_2$, $POCl_3$, arba PCl_5 , pasirenkant atitinkamą tirpiklį. (Va) formulės junginiai, kur R' yra H arba blokuojanti benzilo grupė, gali būti gauti tuo pačiu būdu iš (VIa) ir (VIIIa) formulių junginių, kur Z yra oksazolino grupė ir R'_2 yra tokia, kaip apibrėžta anksčiau. Tuo pačiu būdu gali būti susintetinti atitinkami diciano pakeisti junginiai.

Kitas (Ib) formulės junginių gavimo būdas yra formulės (VIIb) arba (XIb) junginių virinimas tinkamame tirpiklyje, tokiaime kaip dichlormetanas, dalyvaujant $SOCl_2$, kad gautume (XIIIb) junginius



30 kurioje R' yra H arba blokuojanti grupė ir Z, W ir y yra tokie, kaip apibrėžti (XIb) formulei. (XIIIb) formulės junginiai toliau dalyvauja vandenilio pernešimo reakcijoje arba hidrinami, kad gautume (XIVb) junginius

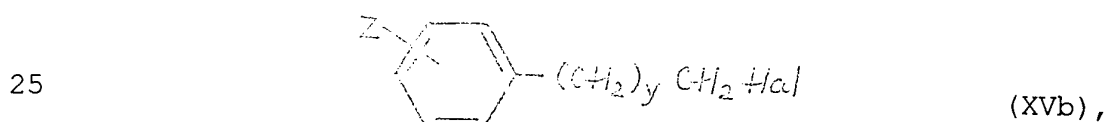
35



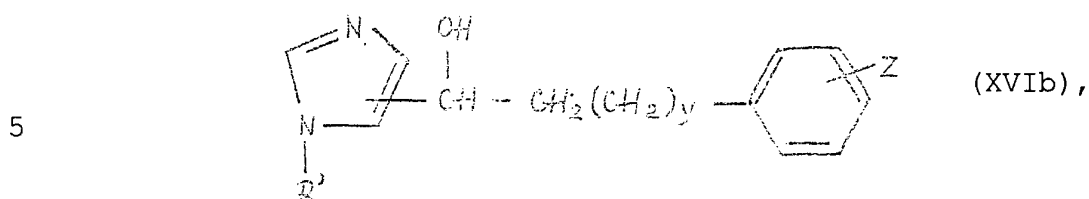
10 kur Z, W ir y yra tokie, kaip apibrėžti (XIb) formulei.
 (XIVb) formulės junginiai yra toliau veikiami su, pvz., SOCl_2 , kad gautume (Xb) formulės junginius.

15 (XIVb) formulės junginiai taip pat gali būti gauti vandenilio pernešimo reakcija iš (VIIb) formulės junginių, kurioje pradinis (VIIb) junginys yra virinamas su amonio formiatu ir 10% Pd/C rūgščioje terpėje, tokioje kaip acto rūgštis.

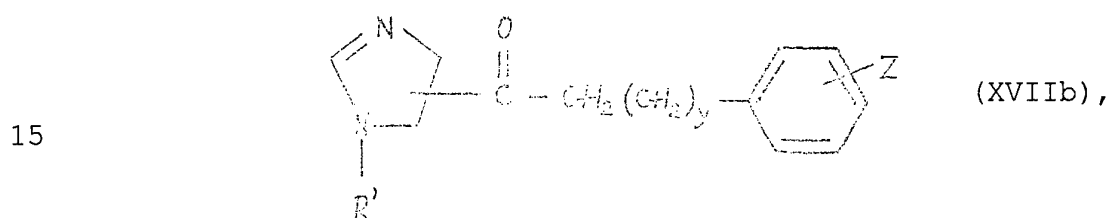
20 (Ib) formulės junginiai gali būti taip pat gauti veikiant 4(5)-imidazolo aldehidą (IIb) su arilalkilo halogenidu (XVb)



30 kur y yra nuo 0 iki 2 ir Z yra blokuojanti grupė, tokia, kaip tret-butylaminokarbonilo grupė arba oksazolino grupė dalyvaujant magniui arba alkil ličiui, tokiam, kaip n-butyl ličiui, kuris duoda (XVIb) junginius



kurioje R' yra blokuojanti benzilo grupė. (XVIb)
formulės junginiai yra toliau oksiduojami, kad sudarytų
10 (XVIIb) formulės junginius



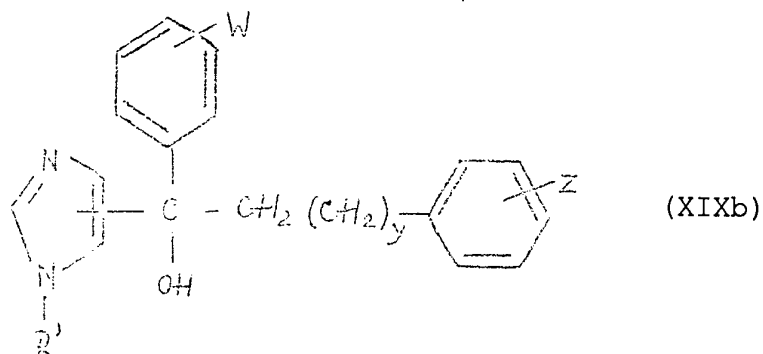
kuriuos toliau paveikia su atitinkamu halogenido
dariniu (XVIIIb)



25

kur W yra Z arba R'. R' yra H, CH₃, OCH₃, CF₃, CHF₂, CH₂F arba halogenas. Reakcija vykdoma atitinkamame tirpiklyje, tokiame kaip tetrahidrofuranas, dalyvaujant alkil ličiui, pvz., ličio n-butilui arba magniui, kad gautume (XIXb) formulės junginius

5



10

kur R', Z, W ir y yra tokie, kaip apibrėžti (IIb), (XVb) ir (XVIIIb) formulėms. (XIXb) formulės junginiai toliau yra veikiami, kaip aprašyta anksčiau, kad gautume (Ib) formulės junginius.

15

(Ib) formulės junginiai, kur pakaitas(-ai) yra CN, gali būti gauti iš atitinkamų junginių, ku pakaitas(-ai) yra NH₂, diazotinimu.

20

(Ib) formulės junginiai, kur pakaitas(-ai) yra NH₂, gali būti gauti hidrinant atitinkamus junginius, kur pakaitas(-ai) yra NO₂ (Ib) formulės junginiai, kur pakaitas(-ai) yra NO₂, gali būti gauti nitrinant.

25

(Ia) ir (Ib) formulių junginiai, jų netoksiškos, farmaciškai priimtinos rūgščių druskos arba jų mišiniai gali būti skiriami parenteraliai, intraveniškai, arba peroraliai. Būdinga, kad efektyvaus junginio kiekis yra sumaišomas su tinkamu farmaciniu nešikliu. Kaip naudojama čia, terminas "efektyvus kiekis" apima kiekius, kurie sukelia reikalingą efektyvumą, nedarydami žalingo pašalinio poveikio. Tikslus kiekis, naudojamas konkrečioje situacijoje priklauso nuo daugybės faktorių, tokių, kaip paskyrimo būdas, žinduolių tipas, būklė, kuriai esant, junginys skiriamas ir t.t., ir žinoma, junginių struktūra.

30

35

Farmaciniai nešikliai, kurie dažniausiai naudojami su šio išradimo junginiais, gali būti kieti arba skysti ir paprastai yra parenkami, turint omenyje planuojamą skyrimo būdą. Tuo būdu, pvz., kieti nešikliai apima

5 laktozę, sacharozę, želatiną ir agarą, tuo tarpu kai skysti nešėjai yra vanduo, sirupas, žemės riešutų ir alyvų aliejus. Kitos junginių ir jų našiklių kombinacijos gali būti pagamintos įvairių priimtinių formų, tokių kaip tabletės, kapsulės, žvakutės,

10 tirpalai, emulsijos ir milteliai. Šio išradimo junginiai yra labai vertingi kaip aromatozę inhibuojantys agentai ir todėl yra naudingi, gydant nuo estrogeno priklausančias ligas, pvz., krūties vėžį ar gerybinę prostatos hiperplaziją (GPH).

15

Estrogenai yra esminiai steroidai fiziologijoje ir veikia normalų krūtų ir moters lytinių organų vystymąsi. Iš kitos pusės, estrogenai, kaip žinoma, stimuliuoja nuo estrogenų priklausančių auglių augimą,

20 ypač krūties ir endometrinių vėžių auglių ir jie gali padidinti krūties vėžio gydymo riziką, jei farmakologinės dozės naudojamos ilgą laiką. Pernelyg didelė estradiolo gamyba taip pat gali būti kitų, gerybinių sutrikimų nuo hormonų priklausančiuose

25 organuose priežastimi. Estrogenų, kaip vėžio augimo stimuliatorių ir/arba reguliatorių, svarbumą aiškiai rodo tas faktas, kad estrogenai užima centrinę vietą, gydant estrogenų receptoriais turtingą krūties vėžį. Antiestrogenai veikia, surišdami estrogenų receptorius

30 ir dėl to slopina biologinį estrogenų poveikį. Tai buvo pasiekta kliniškai nespecifine steroido sinteze inhibitoriumi aminoglutetetemidu. Estrogeno sintezė gali būti blokuota specifiškai slopinant aromatozės fermentą, kuris yra esminis fermentas biologinės

35 estrogenų sintezės kelyje. Aromatazės inhibicija yra svarbi, kadangi keli krūties augliai sintezuoja estradiolą ir estroną in situ ir, rodo jų tolygų augimo

stimuliavimą (Alan Lipton et al., Cancer, 59:770-782, 1987).

- 5 Išradimo junginių stebėjimas inhibuoti aromatozės fermentą buvo įrodytas invitro tyrimų metodu pagal M. Pasanen (Biological Reseach in Pregnancy, t. 6, No 2, 1985, pp. 94-99). Buvo panaudotas žmogaus aromataozės fermentas. Fermentas buvo paruoštas iš žmogaus placentos, kuri turtinga šio fermento. Mikrosomalinė
- 10 frakcija (100000 x g nuosėdų) buvo gauta centrifuguojant. Gautas fermentas buvo toliau naudojamas be valymo. Tiriami junginiai, įtraukti į sąrašą 1-oje lentelėje, buvo sudėti kartu su 100000 dpm 1,2[³H]-androstan-3,17-diono ir NADPH generuojančia
- 15 sistema. Tiriamų junginių koncentracija buvo 0.001; 0.01; 0.1 ir 1.0 mM. Inkubacija buvo vykdoma, esant 37°C 40 minučių bėgyje 1,2[³H]-androstan-3,17-diono aromatizacijos rezultatas yra ³H₂O gavimas. Tričiu prisotintas vanduo ir tričiu prisotintas substratas yra
- 20 lengvai atskiriami Sep-Pak[®] minikolona, kuri absorbuoja steroidą, bet leidžia laisvą vandens pratekėjimą. Radioaktyvumas buvo skaičiuojamas skystinės scintiliacijos skaitikliu. Aromatozės inhibicija buvo
- 25 įvertinta, sulyginant inhibitoriumi gydytų pavyzdžių ³H₂O radioaktyvumą su kontroliniais pavyzdžiais be inhibitoriaus. IC-50 dydžiai buvo paskaičiuoti kaip koncentracijos, kurios inhibavo fermento aktyvumą 50%. Šios koncentracijos pateiktos 2-oje lentelėje.
- 30 Cholesterolio šoninės grandinės suskaidymo (ŠGS) aktyvumas (desmolazė) buvo matuojamas pagal Pasanen ir Pelkonen metodą (Steroids 43:517-527, 1984). Inkubacijos buvo vykdomos 1,5 ml Eppendorfo plastmasiniuose mėgintuvėliuose ir Eppendorfo kratiklyje, centrifuga ir
- 35 inkubatorius buvo naudojami kaip vienas vienetas. 300 μl inkubaciniame tūryje substratas (5 μM) buvo paruoštas pagal Hanukoglu ir Jefcoate (J. Chromatogr.

190:256-262, 1980) ir buvo pridedama 100000 dpm radioaktyvaus ^3H -4-cholesterolio (junginių grynumas buvo tikrinamas plonasluoksne chromatografija) 0,5%-niame Tween 20 pridedant 10 mM MgCl_2 , 5 μM cianoketono ir 2 mM NADPH. Kontroliniai pavyzdžiai turėjo savyje visas anksčiau paminėtas medžiagas, bet fermento paruošimas buvo inaktyvuojamas prieš inkubaciją, pridedant 900 μl metanolio; Mitochondrialinė frakcija (1 mg proteino) iš žmogaus placentos arba jaučio antinksčių panaudota kaip fermento šaltinis. Po 30 minučių inkubacijos 37°C temperatūroje reakcija buvo baigiama, pridedant 900 μl metanolio; 1500 dpm ^{14}C -4pregnenolono žymės buvo pridedama į kiekvieną inkubatorių ir mėgintuvėliai buvo stipriai kratomi. Po 10 minučių sukimo metanolio nusodinti proteinai buvo atskiriami centrifuguojant (8000 x g 2 min.) ir viršutinis sluoksnis buvo ištrauktas į 1 ml plastmasinį injekcijų švirkštą ir uždėtas ant išanksto besisukančios (75% metanolio) minikolonos. Ši kolona išplauta 2 ml 75% metanolio, paskui 3 ml 80% metanolio. Šis 80% metanolio eliuatas buvo supiltas į skaičiavimo flakoną ir buvo pridėta 10 ml scintiliuojančio skysčio. Radioaktyvumas buvo skaičiuojamas, panaudojant dvigubo žymėjimo programą skystos scintiliacijos skaitiklyje (LKB RackBeta). Tipiški aktyvumai placentiniam ir jaučio antinksčių fermento preparatui buvo atitinkamai 0,5-3 ir 50-100 pmol sudaryto pregnenolono/mg proteino/min, atitinkamai. Inhibicijos eksperimentuose ši medžiaga (galutinė koncentracijos skalė nuo 1 iki 1000 μM) buvo įdėta į 10-20 μl inkubacinį mišinį, paprastai į metanolio arba etanolio tirpalą. Toks pat tirpalo tūris buvo įpilamas į kontrolinį inkubacinį flakoną. Dydžiai IC-50 (koncentracija, sukelianti 50% inhibiciją) buvo nustatomi grafiškai ir yra pateikti 2-oje lentelėje.

Lentelėse sotūs geometrinių izomerai yra pažymėti raidėmis a ir b.

1 lentelė: Tiriama junginiai

No	Pavadinimas
1a.	4-[3-(4-cianofenil)-3-fenilpropil]-1H-imidazolas
2a.	4-[3,3-(4-cianofenil)propil]-1H-imidazolas
3a.	4-[3-(4-cianofenil)-3-(4-fluorfenil)propil]-1H-imidazolas
4a.	4-[3-(4-cianofenil)-3-(4-fluorfenil)-2-propenil]-1H-imidazolas
5a.	1-benzil-5-[3,3-bis(4-cianofenil)-2-propenil]-1H-imidazolas
6a.	4-[4,4-bis(4-cianofenil)butil]-1H-imidazolas
7a.	1-benzil-5-[4,4-bis(4-cianofenil)butil]-1H-imidazolas
8a.	4-[3,3-bis(4-cianofenil)-2-propenil]-1H-imidazolas
9a.	4-[3-(4-cianofenil)-3-(4-trifluormetilfenil)propil]-1H-imidazolas
10a.	4-[3-(4-cianofenil)-3-(4-metoksifenil)propil]-1H-imidazolas
1b.	4-[1-(4-cianofenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas
2b.	4-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorfenil)butil]-1H-imidazolas
3b.	4-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorfenil)-1-butenil]-1H-imidazolas
4b.	4-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorfenil)-1-butenil]-1H-imidazolas, izomeras a
5b.	4-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorfenil)-1-butenil]-1H-imidazolas, izomeras b
6b.	4-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazolas, izomeras a
7b.	4-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazolas, izomeras b

No	Pavadinimas
8b.	4-[3-(4-cianofenil)-1-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazolas
9b.	4-[1,4-bis(4-cianofenil)-1-butenil]-1H-imidazolas

2 Žmogaus aromatazės ir desmolazės inhibicija
lentelė: pagal tiriamus junginius. IC-50 reiškia koncentraciją, kuri inhibuoja 50% fermento

	AROMATAZĖ	DESMOLAZĖ
Junginiai	IC-50	IC-50
No	Mmol/l	Mmol/l
1a.	0,48	14
2a.	0,86	36
3a.	0,41	43
4a.	0,65	62
5a.	3,2	15,5
6a.	1,6	47
7a.	5,0	22
8a.	0,97	33
9a.	2,4	64
10a.	0,85	33
1b.	0,21	12
2b.	0,23	20
3b.	<0,25	26
4b.	0,21	33
5b.	0,19	>1000
6b.	0,19	36
7b.	0,33	3,4
8b.	1,0	4,0
9b.	1,1	6,3

Paprastai kasdieninė dozė pacientui turėtų būti apie
5 20-200 mg vartojimui į vidų.

Priešnavikinis efektas buvo tirtas in vivo prieš DMBA-indukuotą žiurkės pieno liaukos adenokarcinomą sekančiu būdu. Pieno liaukos adenokarcinoma buvo indukuota su DMBA per 50+2 dienas senoms žiurkėms-patelėms. Gydytas
 5 tiriamu junginiu buvo pradėtas po to, kai pasirodydavo akivaizdus, apčiuopiamas auglys. Auglio dydis ir auglių kiekis būdavo vertinami kartą per savaitę. Auglių dydžiai kontrolinėje grupėje, gydytoje tirpalu, buvo lyginamas su tiriamomis grupėmis. Kasdieninis paskyrimų
 10 grafikas buvo vykdomas penkias savaites, ir tada gyvulėliai nužudomi. Buvo įvertinami auglių dydžiai.

Rezultatai, įvertinti kaip auglių dydžių pasikeitimai, buvo padalinti į keturias grupes: visiškai sumažinti
 15 augliai, sumažinti augliai, nepakitę augliai ir didėjantys augliai. Buvo tikrintas priešnavikinis efektas 4-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorfenil)butil]-1H-imidazolo ir 4-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazolo (izomero a) ir rezultatai
 20 pateikti 3-ioje ir 4-oje lentelėse.

3 lentelė: Tikrintų skirtingų auglių tipų ir žiurkių grupių su DMBA indukuotais pieno liaukos augliais, gydytų 4-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorfenil)butil]-1H-imidazolu (1-as tiriamas junginys), santykiniai skaičiai.

grupė	augliai/žiurkė		Efektas gydymo pabaigoje augliai/žiurkė			
	a	b	PR	DR	PN	P
kontrolinė grupė n=8	2,3	11,8	-	-	0,3	11,5
1 tiriamas junginys 5 mg/kg n=7	2,1	3,0	-	1,4	0,7	0,9
1 tiriamas junginys 15 mg/kg	3,3	3,1	1,4	1,4	0,6	1,1

n=8						
-----	--	--	--	--	--	--

a: gydymo pradžioje

b: gydymo pabaigoje

PR: pilna remisija

5 DR: dalinė remisija, mažėjantys augliai

PN: pasikeitimų nėra, stabilūs augliai

P: progresija, didėjantys augliai

4 lentelė: Tikrintų skirtingų auglių tipų ir žiurkių grupių su DMBA-indukuotais pieno liaukos augliais, gydytų 4-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazolo izomeru a (2 tiriamas junginys), santykiniai skaičiai

grupė	augliai/žiurkė		Efektas gydymo pabaigoje augliai/žiurkė			
	a	b	PR	DR	PN	P
kontrolinė grupė n=6	2,3	7,8	-	-	-	7,8
2 tiriamas junginys 2 mg/kg n=6	2,3	7,5	-	0,2	0,2	7,2
2 tiriamas junginys 7,5 mg/kg n=6	2,3	3,3	-	0,8	0,2	2,3
2 tiriamas junginys 15 mg/kg n=5	2,2	3,0	0,2	2,0	-	1,0

10

a: gydymo pradžioje

b: gydymo pabaigoje

PR: pilna remisija

DR: dalinė remisija, sumažėję augliai

15 PN: pasikeitimų nėra, stabilūs augliai

P: progresija, didėjantys augliai

Aštrus toksiškumas, LD₅₀, buvo nustatytas, naudojant jaunų suaugusių pelių-patelių NMRI-kamieną. Junginiai buvo skiriami peroraliai.

- 5 LD₅₀ - reikšmė 4-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazolo izomerui a buvo daugiau, negu 400 mg/kg.

Toliau aprašomi pavyzdžiai iliustruoja šį išradimą.

10

¹H BMR spektrai buvo rašomi Bruker AC-P300 prietaisu. Etaloninė medžiaga buvo tetrametilsilanas. MS spektrai buvo rašomi Kratos MS80RF Autoconsole prietaisu.

15 **1 pavyzdys**

4-[3-(4-cianofenil)-3-fenilpropil]-1H-imidazolas

- 20 a) 1-benzil-5-[3-(4-tert-butilaminokarbonilfenil)-3-hidroksi-3-fenilpropil]-1H-imidazolas

25 4-tert-butilaminokarbonilbrombenzolas (8,16 g, 32 mmol) ištirpinamas sausame tetrahidrofurane (240 ml). Tirpalas šaldomas iki -70°C. 2,5 M n-butil ličio heksane (25,4 ml, 63,6 mmol) pridedama į tirpalą azoto atmosferoje palaikant -70°C temperatūrą. Mišinys maišomas 30 min. Į reakcijos mišinį -70°C temperatūroje pridedama 3-(1-benzil-5-imidazolil)propiofenono (7,7 g, 26,6 mmol) 200-uose ml THF. Mišinys maišomas ir jam leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Į reakcijos mišinį pridedama prisotinto amonio chlorido tirpalo, o THF yra išgarinamas. Likutis yra ekstrahuojamas dietilo eteriu. Eterio ekstraktai sujungiami ir paveikiami 2 M HCl. Nusėdusi produkto 35 hidrochlorido druska nufiltruojama.

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄), m.d.:

1.44 (s, 9H), 2.49-2.61 (m, 4H), 5.30 (s, 2H), 7.06-7.11 (m, 2H),
7.17-7.41 (m, 9H), 7.46 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 8.92 (d, 1H).

5 Toliau minimi junginiai buvo gauti pagal tą pačią metodiką:

1-benzil-5-[3-(4-tert-butylaminokarbonilfenil)-3-(4-fluorfenil)-3-hidroksi-propil]-1H-imidazolas

10 ¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄), m.d.:

1.46 (s, 9H), 2.52 (pl.s, 4H), 5.20 (s, 2H), 6.97 (t, 2H), 7.05-
7.08 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.30-7.36 (m, 5H), 7.42 (d, 2H),
7.64 (d, 2H), 8.76 (d, 1H).

15

1-benzil-5-[3-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-3-(4-trifluor-metilfenil)-3-hidroksipropil]-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄), m.d.:

20

1.441 (s, 9H), 2.45-2.65 (m, 4H), 5.326 (s, 2H), 7.07-7.11 (m,
2H), 7.32-7.33 (m, 3H), 7.436 (s, 1H), 7.488 (d, 2H), 7.589
(ABq, 4H), 7.686 (d, 2H), 8.954 (d, 1H).

25 1-benzil-5-[3-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-3-hidroksi-3-(4-metoksifenil)propil]-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄), m.d.:

30 1.46 (s, 9H), 2.40-2.0 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 6.82 (d, 2H), 7.05-
7.07 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.34-7.36 (m, 3H),
7.41 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 8.78 (s, 1H).

35 b) 1-benzil-5-[3-(4-cianofenil)-3-fenil-2-propenil]-1H-imidazolas

1-benzil-5-[3(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-3-hidroksi-3-fenil-propil]-1H-imidazolas (3,4 g) šildomas su SOCl_2 (35 ml) 70-80°C viena valandą. Po šildymo tionilo chloridas išgarinamas. Atskiestas Na_2CO_3 tirpalas pridedamas į likutį, ir produktas yra ekstrahuojamas etilo acetatu. Organinis sluoksnis išdžiovinamas ir tirpiklis išgarinamas. Išeiga 2,48 g, 92%.

Tas pats rezultatas gali būti pasiektas virinant pradinį junginį (1 mmol) su PCl_5 (0,8 mmol) sausame acetonitrile.

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3), m.d.:

3.19 ir 3.31 (2d, kartu 2H), 4.94 ir 4.98 (2s, kartu 2H) 6.12 ir 6.17 (2t, kartu 1H), 6.87-6.92 (m, 3H), 7.15-7.20 (2 iš dalies besidengiantys d, kartu 2H), 7.23-7.38 (m, 6H), 7.51 ir 7.57 (2d, kartu 2H), 7.61 (s, 1H)

Tuo pačiu būdu buvo gautas 1-benzil-5-[3-(4-cianofenil)-3-(4-fluorfenil)-2-propenil]-1H-imidazolas.

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3), m.d.:

3.18 ir 3.27 (2d, kartu 2H), 4.98 (s, 2H), 6.11 ir 6.15 (2t, kartu 1H), 6.87-6.90 (m, 3H), 6.96 (t, 2H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.17 ir 7.18 (2d, kartu 2H), 7.27-7.30 (m, 3H), 7.52 ir 7.58 (2d, kartu 2H) prie kurio (s, 1H)

c) 4-[3-(4-cianofenil)-3-fenilpropil]-1H-imidazolas

1-benzil-5-[3-(4-cianofenil)-3-fenil-2-propenil]-1H-imidazolo hidrochloridas yra hidrinamas etanolyje, naudojant 10% Pd/C kaip katalizatorių.

^1H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d_4), m.d.:

2.45-2.54 (m, 2H), 2.69 (atsk. T, 2H), 4.11 (t, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.31-7.33 (m, 4H), 7.51 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.77 (d, 1H)

5 MS: 287 (12, M+), 190 (16), 183 (17), 158 (20), 95 (12), 82 (100)

4-[3-(4-cianofenil)-3-(4-fluorfenil)propil] -1H-imidazolas taip pat buvo gautas tuo pačiu metodu.

10 ^1H BMR (kaip HCl-druska, MeOH- d_4), m.d.:

2.44-2.52 (atsk./q, 2H), 2.66-2.71 (atsk. t, 2H), 4.08 (t, 1H), 7.05 (t, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 8.78 (d, 1H).

15

MS: 305 (7, M+), 183 (14), 95 (7), 82 (100).

2 pavyzdys

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

a) 4-[3-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-3-hidroksi-3-fenil-propil] -1H-imidazolas

25 1-benzil-5-[3-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-3-hidroksi-3-fenil-propil] -1H-imidazolas (3,6 g, 7,7 mmol) ištirpinamas vandeniniame etanolyje (80 ml) ir pridedama 10% Pd/C (0,36 g). Amonio formiatas (1,95 g, 31 mmol) pridedamas į verdantį tirpalą. Mišinys
30 virinamas keturias valandas. Po to tirpikliai nugarinami. Į likutį pridedama 2M natrio hidroksido ir produktas ekstrahuojamas etilo acetatu, išdžiovinamas ir tirpiklis išgarinamas. Išeiga 2,7 g, 93,5%.

35 ^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3), m.d.:

1.40 (s, 9H), 2.45-
2.60 (m, 4H), 6.14 (pl.s, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.12-7.53 (m, 10H).

5 Sekantys junginiai buvo susintetinti pagal tą pačią
metodiką:

4-[3-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-3-(4-fluorfenil)-
3-hidroksi-propil] -1H-imidazolas

10 ¹H BMR (kaip bazė, CDCl₃), m.d.:

1.41 (s, 9H), 2.52 (m, 4H), 6.10 (pl.s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.89 (t, 2
H), 7.23 (s, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.54 (d, 2H).

15 4-[3-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-3-(4-
trifluormetilfenil)-3-hidroksipropil] -1H-imidazolas

¹H BMR (kaip bazė, CDCl + MeOH-d₄), m.d.:

20 1.435 (s, 9H), 2.623 (m, 4H), 6.304 (pl.s, 1H), 6.778 (s, 1H), 7.41
-7.62 (m, 8H), 7.980 (s, 1H).

4-[3-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-3-hidroksi-3-(4-
metoksifenil)propil] -1H-imidazolas

25 ¹H BMR (kaip bazė, CDCl₃), m.d.:

1.45 (s, 9H), 2.50-2.70 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 5.95 (pl.s, 1H),
6.71 (s, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.52 (d, 2H),
30 7.62 (d, 2H).

b) 4-[3-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-3-fenil-2-pro-
penil] -1H-imidazolas

35 4-[3-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-3-hidroksi-3-
fenilpropil] -1H-imidazolas (2,5 g, 6,6 mmol) yra
ištirpinamas metileno chloride (50 ml) ir tionilo

chloridas (3,2 g, 26,9 mmol) pridedamas į tirpalą. Mišinys virinamas dvi valandas. Tirpikliai išgarinami. Į likutį pridedama 2M natrio hidroksido ir produktas ekstrahuojamas etilo acetatu ir išdžiovinamas. Šis produktas yra paverčiamas į jo HCl-druską su sausomis vandenilio chlorido dujomis ir tirpiklis išgarinamas. Išeiga 2,14 g, 91%.

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄), m.d.:

1.44 ir 1.47(2s, kartu 9H), 3.54 ir 3.57(2d, kartu 2H), 6.33 ir 6.39(2t, kartu 1H), 7.18-7.47(m, 8H), 7.68 ir 7.81(2d, kartu 2H), 8.82(d, 1H).

Naudojant tokią pat dehidrinimo metodiką, buvo gauti du tokie junginiai:

4-[3-(4-tret-butilaminokarbonilfenil)-3-(4-fluorfenil)-2-propenil]-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄), m.d.:

1.44 ir 1.47(2s, kartu 9H), 3.53 ir 3.56(2d, kartu 2H), 6.29 ir 6.38(t, kartu 1H), 7.03(t, 1,25H=2H kito izomero), 7.00-7.34 (m, kartu 5,75H=5H abiejų izomerų ir 2H kito izomero), 7.68 ir 7.81 (2d, kartu 2H), 8.81(d, 1H).

1-benzil-[3-(4-tret-butilaminokarbonilfenil)-3-(4-fluorfenil)-2-propenil]-1H-imidazolas

¹H BMR (kaip bazė, CDCl₃), m.d.:

1.46 ir 1.50(2s, kartu 9H), 3.23 ir 3.26(2d, kartu 2H), 4.96 ir 5.29(2s, kartu 2H), 5.96 ir 6.01(2 br s, kartu 1H), 6.03 ir 6.11 (2t, kartu 1H), 6.88-

7.27(12H), 7.42-7.51(2s, kartu 1H), 7.60 ir 7.68(2d, kartu 2H).

5 c) 4-[3-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-3-fenilpropil]-1H-imidazolas

10 4-[3-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-3-fenil-2-propenil]-1H-imidazolo hidrochloridas yra hidrinamas etanolyje, panaudojant 10% Pd/C kaip katalizatorių, kad gautume produktą. Išeiğa 95%.

^1H BMR (kaip HCl-druska, MeOH- d_4), m.d.:

15 1.43(s, 9H), 2.45-2.52(atšk. q, 2H), 2.68(atšk. t, 2H), 4.05(t, 1H), 7.16-7.37(m, 6H), 7.38(d, 2H), 7.68(d, 2H), 8.76(d, 1H).

Tuo pačiu metodu buvo gauta

20 4-[3-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-3-(4-fluorfenil)propil]-1H-imidazolas.

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3), m.d.:

25 1.44(s, 9H), 2.30-2.38(atšk. q, 2H), 2.50(atšk. t, 2H), 3.92(t, 1H), 6.06(pl. s, 1H), 6.69(s, 1H), 6.92(t, 2H), 7.12(dd, 2H), 7.20(d, 2H), 7.41(s, 1H), 7.59(d, 2H).

30 d) 4-[3-(4-cianofenil)-3-fenilpropil]-1H-imidazolas

35 4-[3-(4-tret-butylaminokarbonil)-3-fenilpropil]-1H-imidazolas virinamas tionilchloride dvi valandas. Tirpiklis išgarinamas ir pridedama 2M natrio hidrochlorido. Produktas ekstrahuojamas etilo acetatu, išdžiovinamas ir tirpiklis išgarinamas. Produktas išvalomas momentine chromatografija (CH_2Cl_2 :MeOH 9:1).

4-[3-(4-cianofenil)-3-(4-fluorfenil)propil]-1H-imidazolas sintetinamas tuo pačiu keliu iš 4-[3-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-3-(4-fluorfenil)propil]-1H-imidazolo.

5

3 pavyzdys

4-[4,4-bis(4-cianofenil)butil]-1H-imidazolas

10 a) 1-benzil-5-[3,3-bis(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-3-hidroksipropil]-1H-imidazolas

Antraštės junginys sintetinamas pagal 1a) pavyzdžio metodiką panaudojant etil(1-benzil-5-imidazolil)propionatą (10 g, 39 mmol), n-butyl litį (150 mmol) ir 4-tret-butylaminokarbonilbrombenzolą (18.8 g, 77 mmol) kaip pradines medžiagas.

¹H BMR (kaip bazė, CDCl₃), m.d.:

20

1.45 (s, 18H), 2.40-2.50 (m, 4H), 4.95 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.92-6.95 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 3H), 7.36 (d, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.60 (d, 4H).

25

1-benzil-5-[4,4-bis(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-4-hidroksi-butil]-1H-imidazolas gaunamas tuo pačiu keliu, panaudojant etil(1-benzil-5-imidazolil)butiratą kaip pradinę medžiagą.

30

¹H BMR (kaip bazė, CDCl₃), m.d.:

1.45 (s, 18H), 1.46-1.60 (m, 2H), 2.22-2.28 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.99-7.02 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.38 (d, 4H), 7.44 (s, 1H), 7.60 (d, 4H).

35

MS: 580 (14, M⁺), 91 (100).

b) 1-benzil-5-[4,4-bis(cianofenil)-3-butenil]-1H-imidazolas

5

1-benzil-5-[4,4-bis(4-tret-butylaminokarbonil)-4-hidroksibutil]-1H-imidazolas šildomas tionilo chloride kaip ir 1b) pavyzdyje, kad gautume antraštės junginį. Ta pati reakcija gali būti atlikta verdančiame acetonitrile, panaudojant 1.2 mol PCl₅ kaip reagentą.

10

¹H BMR (kaip bazė, CDCl₃), m.d.:

2.34 (q, 2H), 2.58 (t, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.18 (t, 1H), 6.82 (s, 1H),
6.96-7.00 (m, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.29-
7.32 (m, 3H), 7.55 (d, 2H), prie kurio (s, 1H), 7.66 (d, 2H).

15

c) 4-[4,4-bis(4-cianofenil)butil]-1H-imidazolas

1-benzil-5-[4,4-bis(4-cianofenil)-3-butenil]-1H-imidazolo hidrochloridas yra hidrinamas etanolyje, panaudojant 10% Pd/C kaip katalizatorių, kad gautume produktą.

20

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄), m.d.:

25

1.60 (kvintetas, 2H), 2.18 (q, 2H), 2.77 (t, 2H), 4.19 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.47 (d, 4H), 7.67 (d, 4H), 8.74 (s, 1H).

MS: 326 (22, M⁺), 190 (18), 96 (100), 81 (48).

30

4 pavyzdys

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

35

a) 4-[3,3-bis(4-tret-butylaminokarbonil)-3-hidroksipropil]-1H-imidazolas

Antraštės junginys yra paruošiamas iš atitinkamo benzilu blokuoto junginio (žiūr. 3a pavyzdį) vandenilio pernešimo reakcija, aprašyta 2a) pavyzdyje.

5

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3), m.d.:

1.44 (s, 18H), 2.45–2.60 (m, 4H), 6.13 (s, 2H), 6.58 (s, 1H),
7.36 (s, 1H), 7.46 (d, 4H), 7.58 (d, 4H).

10

b) 4-[3,3-bis(4-cianofenil)-2-propenil]-1H-imidazolas

4-[3,3-bis(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-3-hidroksi-propil]-1H-imidazolas yra šildomas tionilo chloride,
15 kaip 1b) pavyzdyje, kad gautume produktą.

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

3.58 (d, 2H), 6.57 (t, 1H), 7.39–
20 7.44 (m, 5H), 7.68 (d, 2H), 7.84 (d, 2H) 8.84 (d, 1H).

c) 4-[3,3-bis(4-cianofenil)propil]-1H-imidazolas

4-[3,3-bis(4-cianofenil)-2-propenil]-1H-imidazolo
25 hidrokloridas yra hidrinamas etanolyje, panaudojant 10% Pd/C kaip katalizatorių, kad gautume produktą.

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

30 2.49–2.56 (m, 2H), 2.69 (atsk. t, 2H), 4.24 (t, 1H), 7.31 (s, 1H),
7.53 (d, 4H), 7.69 (d, 4H), 8.78 (d, 1H).

5 pavyzdys

35 4-[3-(4-cianofenil)-3-(4-trifluormetilfenil)propil]-1H-imidazolas

a) 4-[3-(4-cianofenil)-3-(4-trifluormetilfenil)-2-propenil]-1H-imidazolas

5 4-[3-(4-tret-butylaminokarbofenil)-3-(4-trifluormetilfenil)-3-hidroksipropil]-1H-imidazolas ir PCl_5 šildomi su grižtamu šaldytuvu (1,2 ekviv) sausame acetonitrile, kad gautume produktą. Išeiga 97%.

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3), m.d.:

10

3.424 (d, 2H), 6.461 ir 6.510 (2d, kartu 1H), 6.767 (s, 1H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.52-7.72 (m, 7H).

15 b) 4-[3-(4-cianofenil)-3-(4-trifluormetilfenil)propil]-1H-imidazolas

4-[3-(4-cianofenil)-3-(4-trifluormetilfenil)-2-propenil]-1H-imidazolas hidrinamas etanolyje, panaudojant 10% Pd/C kaip katalizatorių, kad gautume produktą.

20

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3), m.d.:

2.30-2.48 (m, 2H), 2.53-2.58 (m, 2H), 4.080 (t, 1H), 6.732 (s, 1H), 7.31-7.35 (m, 4H), 7.54-7.59 (m, 5H).

25

6 pavyzdys

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

30 a) 1-benzil-4-[3,3-bis(4-oksazolofenil)-3-hidroksipropil]-1H-imidazolas

35 4,8 g (0,0187 mol) 4-bromfeniloksazolino nedideliame tūryje sauso tetrahidrofurano sulašinama į 0,9 g (0,0187 mol) magnio drožlių, maišant azoto atmosferoje kambario temperatūroje. Po to, kai viskas sudėta, reakcijos temperatūra kyla iki 100°C, po kurios dar maišomas kambario temperatūroje.

dvi valandas. 2 g (0,0078 mol) etilo 3-(1-benzil-1H-imidazol-4-il)propionato 10-tyje ml tetrahidrofurano pridedama, lašinant ir maišant į švelniai šildomą reakcijos mišinį. Po to, kai viskas sudėta, reakcijos mišinys yra virinamas keturias valandas. Į reakcijos mišinį pridedama 10 ml vandens, kad reakcija būtų sustabdyta. Mišinys rūgštinamas su vandenilio chloridu ir produktas yra nusodinamas kaip jo hidrochlorido druska. Nuosėdos filtruojamos, perplaunamos vandeniu ir etilo acetatu. Produkto, kaip bazės, lydymosi temperatūra yra 253-255°C.

¹H BMR (kaip bazė, CDCl₃), m.d.:

1.4 (s, 12H), 2.4 (s, 4H), 4.1 (s, 4H), 4.9 (s, 2H), 6.8 (s, 1H), 6.9 (dd, 2H), 7.3 (m, 3H), 7.3 (d, 4H), 7.4 (s, 1H), 7.8 (d, 4H).

b) 1-benzil-4-[3,3-bis(4-cianofenil)-2-propenil]-1H-imidazolas

20

1 ekv. 1-benzil-4-[3,3-bis(4-oksazolofenil)propil]-1H-imidazolo virinama 20-tyje ekv. tionilo chlorido aštuonias valandas. Tionilo chloridas išgarinamas ir likutis nusodinamas toluolu. Toluolas išgarinamas ir likutį pridedama vandens. Vandens tirpalas pirma plaunamas dietilo eteriu, tada produktas, kaip HCl druska, yra ekstrahuojamas metileno chloridu.

¹H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d₄), m.d.:

30

3.4 (d, 2H), 5.3 (s, 2H), 6.4 (t, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.3 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 8.9 (s, 1H).

c) 4-[3,3-bis(4-cianofenil)propil]-1H-imidazolas

35

1 ekv. 1-benzil-4-[3,3-bis(4-cianofenil)-2-propenil]-1H-imidazolo hidrochlorido ištirpinama etanolyje (40

ml), pridedamas katalitinis kiekis 10% Pd/C. Reakcijos mišinys maišomas 40°C vandenilio atmosferoje, kol su-
prantame, kad vandenilis baigėsi. Mišinys filtruojamas
ir filtratas išgarinamas iki sausumo. Likutis, kuris
5 yra produktas, yra valomas chromatografijos kolonoje
naudojant metileno chloridą-metanolį (9:1) kaip
eliuata.

10 ¹H BMR (kaip bazė, CDCl₃), m.d.:

2.4 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 6.7 (s, 1H), 7.3 (d, 4H), 7.6 (d, 4H), 7.6 (s
, 1H).

15 7 pavyzdys

4-[1-(4-cianofenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas

a) 1-benzil-5-(1-hidroksi-4-fenilbutil)-1H-imidazolas

20 Ant 6.03 g magnio drožlių užpilama 60 ml sauso
tetrahidrofurano. 1-brom-3-fenilpropano (50.0 g)
tirpalas 100-e ml sauso tetrahidrofurano sulašinamas į
mišinį tokiu greičiu, kad būtų palaikoma lygi, rami
reakcija. Kai viskas sudedama, reakcijos mišinys
25 virinamas dar vieną valandą ir atšaldomas iki kambario
temperatūros. Į reakcijos mišinį tada sulašinamas 1-
benzil-5-imidazolkarbaldehido (23,4 g) 130-tyje ml
tetrahidrofurano tirpalas. Po to, kai viskas sudėta,
reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu dvi
30 valandas, atšaldomas ir išpilamas į šaltą vandenį.
Tetrahidrofuranas išgarinamas ir konc. druskos rūgštis
pridedama į tirpalą. Produktas ekstrahuojamas metileno
chloridu ir išgarinamas iki sausumo.

35 ¹H BMR (kaip bazė, CDCl₃), m.d.:

1.5-1.9 (m, 1H), 2.56 (t, 2H), 4.48 (t, 1H), 5.15 ir 5.25 (AB q, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.05-7.35 (m, 10H), 7.40 (s, 1H).

Sekantis junginys

5

1-benzil-5-[1-hidroksi-4-(4-oksazolofenil)butil]-1H-imidazolas gautas iš 1-brom-3-(4-oksazolofenil)propano ir 1-benzil-5-imidazolokarbaldehido tuo pačiu būdu.

10 ^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3), m.d.:

1.37 (s, 6H), 1.52-1.9 (m, 4H), 2.58 (t, 2H), 4.1 (s, 2H), 4.47 (t, 1H), 5.22 (q, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.03-7.1 (m, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.25-7.4 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.84 (d, 2H).

15

b) 1-benzil-5-(1-okso-4-fenilbutil)-1H-imidazolas

27,5 g 1-benzil-5-(1-hidroksi-4-fenilbutil)-1H-imidazolo ir 34,4 g magnio dioksido mišinys 550-tyje ml tetrachloretileno virinama maišant keturias valandas. Reakcijos mišinys filtruojamas ir filtratas išgarinamas iki sausumo. Produktas kristalizuojamas iš etilo acetato kaip hidrochlorido druska.

25 ^1H BMR (kaip HCl-druska, MeOH-d_4), m.d.;

1.75-2.2 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 5.76 (s, 2H), 7.0-7.3 (m, 5H), 7.36 (s, 5H), 8.46 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).

30 Sekantis junginys buvo gautas iš

1-benzil-5-[1-hidroksi-4-(4-oksazolofenil)butil]-1H-

imidazolo tuo pačiu būdu:

35

1-benzil-5-[4-(4-oksazolofenil)-1-aksazobutil]-1H-imidazolas

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3), m.d.:

1.38 (s, 6H), 1.99 (q, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 4.09 (s, 2H),
5 5.53 (s, 2H), 7.14–7.18 (m, 3H), 7.22–7.35 (m, 4H), 7.63 (s, 1H),
7.74 (s, 1H), 7.84 (d, 2H).

c) 1-benzil-5-[1-hidroksi-4-fenil-1-(4-tret-butylamino-karbonilfenil)-butil]-1H-imidazolas

10

3,0 g p-tret-butylaminokarbonilfenil bromido ištirpinama 75-iuose ml sauso tetrahidrofurano ir atšaldoma iki -70°C . Į tirpalą įlašinama n-butyl ličio (1,8 g) heksane ir mišinys maišomas 30 minučių. 1-benzil-5-(1-okso-4-fenilbutil)-1H-imidazolas (4,3 g) 75-iuose ml tetrahidrofurano pridedama į mišinį, esant -70°C ir tada mišiniui leidžiama atšilti iki kambario temperatūros. Maišymas tęsiamas per naktį. Prisotintas amonio chloridas pridedamas į mišinį ir tirpalas ekstrahuojamas su etilo acetatu. Etilo acetato frakcijos sumaišomos ir išgarinamos iki sausumo.

20

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3), m.d.:

25 1.25–1.35 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.7–1.8 (m, 1H), 2.21 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 4.67 ir 4.79 (ABq, 2H), 6.79–6.82 (m, 2H), 7.0–7.3 (m, 12H), 7.57 (d, 2H).

Junginys

30

1-benzil-5-[1-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-1-hidroksi-4-(4-oksazolofenil)butil]-1H-imidazolas gautas iš 1-benzil-5-[4-oksazolofenil]-1-oksobutil]-1H-imidazolo ir p-tret-butylaminokarbonilfenil bromido tuo pačiu būdu.

35

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3), m.d.:

1.36 (s, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.65-1.9 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 2H),
2.57 (t, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.7 (ABq, 2H), 6.76-6.8 (m, 2H), 7.0-
7.35 (m, 9H), 7.6 (d, 2H), 7.8 (d, 2H).

5

d) 1-benzil-5-[1-(4-cianofenil)-4-fenil-1-butenil]-1H-imidazolas

1,95 g 1-benzil-5-[1-hidroksi-4-fenil-1-(4-tret-butyl-aminokarbonilfenil)butil]-1H-imidazolo virinama dvi
10 valandas 40-tyje ml tionilo chlorido. Tionilo chloridas išgarinamas ir likutis ištirpinamas etilo acetate ir plaunamas su 5% natrio hidro karbonato tirpalu, o po to su vandeniu. Etilo acetatas išgarinamas ir likutis yra
15 išgryninamas momentine chromatografija.

^1H BMR (kaip HCl-druska, MeOH- d_4), m.d.:

2.55 (q, 2H), 2.76 (t, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.26 (t, 1H), 6.88-7.34
20 (m, 12H), 7.54 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 8.98 (s, 1H).

e) 4-[1-(4-cianofenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas

1-benzil-5-[1(4-cianofenil)-4-fenil-1-butenil]-1H-imidazolo hidrochloridas (1,77 g) ištirpinamas etanolyje
25 ir pridedamas katalitinis kiekis 10% Pd/C. Reakcijos mišinys smarkiai maišomas, plakamas kambario temperatūroje vandenilio atmosferoje, kol atliekama dvigubos jungties redukcija ir debenzilinimas. Reakcijos mišinys
30 filtruojamas ir išgarinamas iki sausumo. Produktas išgryninamas momentine chromatografija.

^1H BMR (kaip HCl-druska, MeOH- d_4), m.d.:

1.5-1.65 (m, 2H), 1.95-2.15 (m, 2H), 2.65 (deformuotas t, 2H),
35 4.21 (t, 1H), 7.14-7.26 (m, 5H), 7.42 (d, 2H), 7.43 (s, 1H),
7.71 (d, 2H), 8.79 (s, 1H).

8 pavyzdys

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

5

a) 1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-1H-imidazolas

10

1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-1H-imidazolas gaunamas iš 1-brom-3-(4-fluorfenil)propano ir 1-benzil-5-imidazolo karbaldehido tuo pačiu būdu, kuris aprašytas 7a) pavyzdyje.

15

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3), m.d.:

1.5-1.75 (m, 2H), 1.76-1.84 (m, 2H), 2.53 (t, 2H), 4.49 (t, 1H), 5.20 ir 5.26 (AB q, 2H), 6.91-7.1 (m, 7H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.48 (s, 1H).

20

b) 1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-oksobutil]-1H-imidazolas

25

1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-oksobutil]-1H-imidazolas gaunamas iš 1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-1H-imidazolo tuo pačiu būdu, kuris aprašytas 7a) pavyzdyje.

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3), m.d.:

30

1.9-2.0 (m, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 5.52 (s, 2H), 6.9-7.32 (m, 9H), 7.63 (s, 1H), 7.75 (s, 1H).

35

c) 1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-1-(4-tret-butylaminokarbonil-fenil)butil]-1H-imidazolas

4-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-1-(4-tret-butylfenil)butil]-1H-imidazolas gaunamas iš

1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-oksobutil]-1H-imidazolo tuo pačiu būdu, kuris aprašytas 7c) pavyzdyje.

^1H BMR (kaip bazė, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH}-d_4$), m.d.:

5

1.15-1.35 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.52 (t, 2H), 4.74 ir 4.80 (AB q, 2H), 6.80-7.31 (m, 13H), 7.57 (d, 2H).

10 d) 4-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-1-(4-tret-butylamino-karbonilfenil)butil]-1H-imidazolas

12,95 g 1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-1-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)butil]-1H-imidazolo ištirpinama etanolyje (400 ml) ir vandenyje (130 ml). 8,17 g amonio formiato ir 1,3 g 10% Pd/C pridedama į tirpalą ir mišinys virinamas tris valandas. Po to reakcijos mišinys filtruojamas per stiklo filtrą ir filtratas išgarinamas iki sausumo. Likutis ištirpinamas etilo acetate, plaunamas 2M vandeniu natrio chlorido tirpalu ir vandenių, išdžiovinamas ir išgarinamas iki sausumo.

20

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3), m.d.:

25 1.3-1.5 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 1H), 2.0-2.3 (m, 2H), 2.45-2.6 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.91 (t, 2H), 6.94-7.07 (m, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.61 (d, 2H).

30 e) 4-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorfenil)-1-butenil]-1H-imidazolas

15,0 g 4-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-1-(4-tret-butylami-nokarbonilfenil)butil]-1H-imidazolo ištirpinama sausame acetonitrile (450 ml). Pridedama 15,4 g fosforo pentachlorido ir mišinys yra virinamas penkias valandas. Po to mišinys išpilamas į vandenį ir acetonitrilas išgarinamas. Vandens tirpalas yra

35

šarminamas ir ekstrahuojamas su etilo acetatu. Etilo acetato fazė plaunama vandeniu, išdžiovinama ir išgarinama iki sausumo.

5 ^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3), m.d.:

2.28(q, 2H), 2.69(t, 2H), 6.04 ir 6.45(2t, 1H), 6.36 ir 6.85(2s, 1H), 6.89-7.64(m, 9H).

10 Sekantis junginys buvo gautas tuo pačiu būdu iš 4-[3-(4-tret-butilaminokarbonilfenil)-3-hidroksi-3-(4-metoksifenil)-propil]-1H-imidazolo:

15 4-[3-(4-cianofenil)-3-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-il]-1H-imidazolas.

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3), m.d.:

20 3.38 ir 3.48(2d, kartu 2H), 3.79 ir 3.84(2s, kartu 3H), 6.25 ir 6.35(2H, kartu 1H), 6.78(s, 1H), 6.81 ir 6.92(2d, kartu 2H), 7.09 ir 7.11(2d, kartu 2H), 7.32 ir 7.35(2d, kartu 2H), 7.52 ir 7.65(2d, kartu 2H), 7.66(s, 1H).

25 f) 4-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorfenil)butil]-1H-imidazolas

30 4-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorfenil)butil]-1H-imidazolas yra gaunamas iš 4-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorfenil)-1-butenil]-1H-imidazolo būdu, aprašytu 7e) pavyzdyje. Išeiga 80%.

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3), m.d.:

35 1.4-1.65(m, 2H), 1.87-1.96(m, 1H), 2.1-2.2(m, 1H), 2.58(t, 2H), 3.95(t, 1H), 6.72(s, 1H), 6.92(t, 2H), 7.02-7.07(m, 2H), 7.32(d, 2H), 7.49(s, 1H), 7.53(d, 2H).

Sekantis junginys buvo gautas pagal tą patį būdą iš 4-[3-(4-cianofenil)-3-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-il]-1H-imidazolo:

5

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

^1H BMR (kaip HCl-druska, MeOH- d_4), m.d.:

10

2.43-2.49 (m, 2H), 2.65-2.70 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.04 (t, 1H), 6.87 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.77 (s, 1H).

15

9 pavyzdys

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

20

a) 4-[4-(4-fluorfenil)-1-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)butil]-1H-imidazolas

25

1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-1-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)butil]-1H-imidazolas (10 g) ištirpinama acto rūgštyje (100 ml). Amonio formiato (6,3 g) ir 10% Pd/C (1 g) pridedama į tirpalą ir mišinys virinamas tris valandas. Kai reakcija baigiasi, mišinys filtruojamas per stiklinį filtrą ir filtratas išgarinamas iki sausumo. Likutis ištirpinamas etilo acetate, plaunamas su 2M vandeniniu natrio hidroksido tirpalu ir vandeniu, išdžiovinamas ir išgarinamas iki sausumo. Išeiga 92%.

30

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3), m.d.:

35

1.46 (s, 9H), 1.4-1.63 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 1H), 2.1-2.25 (m, 1H), 2.5-2.65 (m, 2H), 3.95 (t, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.9-

6.95 (m, 2H), 7.02-

7.07 (m, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.61 (d, 2H).

5 b) 4-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorfenil)butil]-1H-imidazolas

10 4-[4-(4-fluorfenil)-1-(4-tret-butilaminokarbonilfenil)butil]-1H-imidazolas (7 g) ištirpinamas sausame acetonitrile (200 ml). Pridedama 3,6 g fosforo pentachlorido, mišinys išpilamas į vandenį ir acetonitrilas išgarinamas. Vandens tirpalas šarminamas ir ekstrahuojamas su etilo acetatu. Etilo acetato fazė plaunama vandeniu, išdžiovinama ir išgarinama iki sausumo. Išeiga 85%.

15

10 pavyzdys

20 4-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorfenil)-1-butenil]-1H-imidazolas, izomerai a ir b

20

a) 1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-1H-imidazolas

25 Ant 5,4 g magnio drožlių užpilama 50 ml sauso tetrahidrofurano. 1-brom-3-(4-fluorfenil)propano (48,7 g) 200-tuose ml sauso tetrahidrofurano tirpalas sulašinamas į mišinį tokiu greičiu, kad būtų palaikoma rami, lygi reakcija. Kai viskas sudėta, reakcijos mišinys virinamas dar vieną valandą ir atšaldomas iki kambario temperatūros. Į reakcijos mišinį tada sulašinamas 1-benzil-5-imidazolokarbaldehidas (20,9 g) 200-tuose ml tetrahidrofurano. Po to, kai lašinimas baigtas, reakcijos mišinys virinamas dvi valandas, atšaldomas ir išpilamas į šaltą prisotintą amonio chlorido tirpalą. Tetrahidrofurano fazė yra atskiriama, o vandens fazė tris kartus ekstrahuojama su etilo acetatu. Organinės fazės sumaišomos, išdžiovinamos ir

30

35

išgarinamos iki sausumo. Likutis ištrinamas su dietilo eteriu ir filtruojamas. Išėiga 86%.

¹H BMR (kaip bazė, CDCl₃), m.d.:

5

1.5-1.75 (m, 2H), 1.76-1.84 (m, 2H), 2.53 (t, 2H), 4.49 (t, 1H),
5.20 ir 5.26 (AB q, 2H), 6.91-7.1 (m, 7H), 7.30-7.35 (m, 3H),
7.48 (s, 1H).

10

b) 1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-oksobutil]-1H-imidazolas

15

36,1 g 1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksibutil]-1H-imidazolo ir 53 g mangano dioksido 550-tyje ml tetrachloretilo mišinys virinamas maišant keturias valandas. Reakcijos mišinys filtruojamas per stiklinį filtrą ir filtratas išgarinamas iki sausumo. Produktas kristalizuojamas iš acetono kaip hidrochlorido druska.

20

¹H BMR (kaip bazė, CDCl₃), m.d.:

1.9-2.0 (m, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 5.52 (s, 2H), 6.9-
7.32 (m, 9H), 7.63 (s, 1H), 7.75 (s, 1H).

25

c) 1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-1-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)butil]-1H-imidazolas

30

9,9 g p-tret-butylaminokarbonilfenil bromido ištirpinama 200-tuose ml sauso tetrahidrofurano ir atšaldoma iki -70°C. Į tirpalą sulašinama n-butyl ličio (5,3 g) heksane ir mišinys maišomas vieną valandą. 1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-oksobutil]-1H-imidazolas (10,4 g) 200-tuose ml tetrahidrofurano pridedamas į mišinį -70°C temperatūroje, mišiniui leidžiama atšilti iki kambario temperatūros ir maišoma per naktį. Į mišinį pridedamas prisotintas amonio chloridas ir tirpalas ekstrahuojamas

35

su etilo acetatu. Etilo acetato frakcijos sujungiamos ir išgarinamos iki sausumo.

^1H BMR (kaip bazė, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$), m.d.:

5

1.15-1.35 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.52 (t, 2H), 4.74 ir 4.80 (AB q, 2H), 6.80-7.31 (m, 13H), 7.57 (d, 2H).

10

d) 4-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-1-(4-tret-butilamino-karbonilfenil)-butil]-1H-imidazolas

15

1-benzil-5-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-1-(4-tret-butilaminokarbonilfenil)-butil]-1H-imidazolo hidrochloridas (12,95 g) ištirpinamas vandeniniame etanolio tirpale (400 ml) ir pridedama 1,3 g 10% Pd/C. Amonio formiatas (8,17 g) pridedamas į verdantį tirpalą mažom porcijom. Mišinys virinamas tris valandas. Tada reakcijos mišinys filtruojamas per stiklinį filtrą, o filtratas išgarinamas iki sausumo. Likutis ištirpinamas metileno chloride, išplaunamas su 2M natrio hidroksidu ir vandeniu, išdžiovinamas ir išgarinamas iki sausumo. Išeiga 79%.

20

25

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3), m.d.:

1.3-1.5 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 1H), 2.0-2.3 (m, 2H), 2.45-2.6 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.91 (t, 2H), 6.94-7.07 (m, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.61 (d, 2H).

30

c) 4-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorfenil)-1-butenil]-1H-imidazolas, izomerai a ir b

35

4-[4-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-1-(4-tret-butilaminokarbonilfenil)butil]-1H-imidazolas (7,6 g) ištirpinamas tionilo chloride (75 g) ir virinamas dvi valandas. Tionilo chloridas išgarinamas ir likutis ištirpinamas

etilo acetate, plaunamas 2M natrio hidroksido tirpalu ir vandeniui, išdžiovinamas ir išgarinamas iki sausumo. Likutis kristalizuojamas iš etilo acetato kaip vandenilio chlorido druska (izomeras a). Motininis
5 skystis yra plaunamas 2M natrio hidroksido tirpalu ir vandeniui, išdžiovinamas ir koncentruojamas. Į tirpalą pridedama dietilo eterio ir nusodintas produktas nufiltruojamas (izomeras b). Išeiga 53% izomero a ir 17% izomero b.

10

^1H BMR (kaip HCl-druska, MeOH- d_4), m.d.:

Izomeras a: 2.4 (q, 2H), 2.77 (t, 2H), 6.47 (t, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.08-7.13 (m, 3H), 7.21-7.24 (m, 2H),
15 7.76-7.78 (m, 2H), 8.87 (d, 1H).

Izomeras b: 2.61 (q, 2H), 2.85 (t, 2H), 6.61 (t, 1H), 6.96-7.01 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 8.93 (d, 1H).

20

11 pavyzdys

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

25

a) 1-benzil-5-[1-(4-tret-butiamonikarbonilfenil)-3-(4-fluorfenil)-1-hidroksipropil]-1H-imidazolas

1-benzil-5-[1-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-3-(4-fluorfenil)-1-hidroksipropil]-1H-imidazolas gaunamas iš
30 1-benzil-5-[3-(4-fluorfenil)-1-oksopropil]-1H-imidazolo (sintezuoto aldoline kondensacija iš 1-benzil-5-acetil-1H-imidazolo ir 4-fluorbenzaldehido ir hidrinimu) metodu, aprašytu 7c) pavyzdyje.

35

^1H BMR (kaip HCl druska, MeOH- d_4), m.d.:

1.46 (s, 9H), 2.08-2.19 (m, 1H), 2.55-2.60 (m, 2H), 2.79-2.89 (m, 1H), 5.06 (d, 1H), 5.35 (d, 1H), 6.91-6.98 (m, 4H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.53 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.69 (d, 1H).

5

b) 4-[1-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-3-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-propil]-1H-imidazolas

10 4-[1-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-3-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-propil]-1H-imidazolas gaunamas iš 1-benzil-5-[1-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-3-(4-fluorfenil)-1-hidroksipropil]-1H-imidazolo būdu, aprašytu 7d) pavyzdyje.

15 ^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3), m.d.:

1.46 (s, 9H), 2.26-2.42 (m, 2H), 2.44-2.58 (m, 1H), 2.63-2.76 (m, 1H), 6.39 (pl. s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.91 (t, 2H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.65 (d, 2H).

20

c) 4-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazolas, izomerai a ir b

25 4-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazolas gaunamas iš 4-[1-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-1-hidroksipropil]-1H-imidazolo būdu, aprašytu 8e) pavyzdyje. Išeiga 96,5%. Produkte yra izomerų a ir b santykiu 4:1. Izomeras a nusodinamas kaip hidrochlorido druska iš etilo acetato. Filtratas plaunamas 2M natrio hidroksidu. Izomeras b nusodinamas iš koncentruoto etilo acetato tirpalo kaip bazė.

30

^1H BMR, izomeras a (kaip HCl-druska, MeOH-d_4), m.d.:

35 3.45 (d, 2H), 6.26 (t, 1H), 7.02 (t, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.18 (dd, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.91 (d, 1H).

¹H BMR, izomeras b (kaip HCl-druska, MeOH-d₄), m.d.:

3.64 (d, 2H), 6.75 (t, 1H), 7.05 (t, 2H), 7.23 (dd, 2H), 7.48 (d, 2H),
7.73 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 9.03 (d, 1H).

5

12 pavyzdys

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

10

a) 1-benzil-5-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-1-(4-fluorfenil)-1-hidroksipropil]-1H-imidazolas

15

1-benzil-5-[3-(4-tret-butylaminokarbonilaminofenil)-1-(4-fluorfenil)-1-hidroksipropil]-1H-imidazolas
sintetinamas iš 1-benzil-5-[3-(4-butylaminokarbonilfenil)-1-okso-
propil]-1H-imidazolo (sintezuoto aldoline kondensacija iš 1-benzil-5-acetil-1H-imidazolo ir 4-
etoksikarbonilbenzaldehido, po to sekusiu hidrinimu,
paverčiant į atitinkamos rūgšties chloridą ir leidžiant
produktui reaguoti su tret-butylaminu) ir 4-
bromfluorbenzolu būdu, aprašytu 7c) pavyzdyje.

20

¹H BMR (kaip bazė, CDCl₃+MeOH-d₄), m.d.:

25

1.46 (s, 9H), 2.25 (dt, 1H), 2.45 (d kvintetas, 2H), 2.84 (dt, 1H), 4.77 ir 4.98 (2d, AB sistema, 2H), 6.84-6.87 (m, 2H), 6.97 (t, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 4H), 7.32 (dd, 2H), 7.58 (d, 2H).

30

b) 4-[3-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-1-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-propil]-1H-imidazolas

35

4-[3-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-1-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-propil]-1H-imidazolas sintetinamas iš 1-benzil-5-[3-(tret-butylaminokarbonilfenil)-1-(4-fluor-

fenil)-1-hidroksipropil]-1H-imidazolo būdu, aprašytu 8d) pavyzdyje.

¹H BMR (kaip bazė, CDCl₃+MeOH-d₄), m.d.:

5

1.45(s, 9H), 2.30-2.62(m, 3H), 2.70-2.84(m, 1H), 6.28(pl. s, 1H), 6.91(pl. s, 1H), 7.03(t, 2H), 7.18(d, 2H), 7.46(dd, 2H), 7.59(d, 2h), 7.75(pl. s, 1H).

10

c) 4-[3-(4-cianofenil)-1-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazolas, izomerai a ir b

15

4-[3-(4-cianofenil)-1-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazolas gaunamas iš 4-[3-(4-tret-butylaminokarbonilfenil)-1-(4-fluorfenil)-1-hidroksi-propil]-1H-imidazolo būdu, aprašytu 8e) pavyzdyje.

¹H BMR (kaip HCl druska, MeOH-d₄), m.d.:

20

3.56 ir 3.72(2d, kartu 2H), 6.54 ir 6.55(2t, kartu 1H), 7.12 ir 7.25(2t, kartu 2H), 7.30-7.44(m, 4H), 7.67 ir 7.69(2d, kartu 2H), 7.11 ir 7.70(2s, kartu 1H), 8.91 ir 9.00(2s, kartu 1H).

25

13 pavyzdys

4-[1,4-bis(4-cianofenil)butil]-1H-imidazolas

30

a) 1-benzil-5-[1-hidroksi-4-(4-oksazolofenil)butil]-1H-imidazolas

35

Ant 0,73 g magnio drožlių užpilama 30 ml sauso tetrahidrofurano. 1-brom-3-(4-oksazolofenil)propano (9,1 g) tirpalo 70-tyje ml sauso tetrahidrofurano sulašinama į mišinį tokiu greičiu, kad būtų palaikoma lygi, rami reakcija. Kai lašinimas baigtas, reakcija virinama pusę valandos ir atšaldoma iki maždaug 40°C.

Tada į reakcijos mišinį sulašinama 1-benzil-5-imidazolokarbaldehido (2,3 g) 50-tyje ml tetrahidrofurano tirpalo. Viską sulašinus, reakcijos mišinys virinamas dar dvi valandas, atšaldomas ir išpilamas į prisotintą vandenį amonio chlorido tirpalą. Fazės atskiriamos, THF-tirpalas išdžiovinamas ir išgarinamas iki sausumo. Likutis sutrinamas su petrolio eteriu, filtruojamas ir vėl sutrinamas petrolio eteryje ir acetone. Nusodintas produktas nufiltruojamas. Išeiga 76%.

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3), m.d.:

1.37 (s, 6H), 1.52-1.9 (m, 4H), 2.58 (t, 2H), 4.1 (s, 2H), 4.47 (t, 1H), 5.22 (q, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.03-7.1 (m, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.25-7.4 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.84 (d, 2H).

b) 1-benzil-5-[4-(4-oksazolofenil)-1-oksobutil]-1H-imidazolas

1-benzil-5-[1-hidroksi-4-(4-oksazolofenil)-butil]-1H-imidazolo ir 11 g mangano dioksido 180-tyje ml tetrachloretileno virinama maišant keturias valandas. Reakcijos mišinys filtruojamas per stiklinį filtrą, o filtratas išgarinamas iki sausumo. Produktas kristalizuojamas iš etilo acetato kaip hidrochlorido druska. Išeiga 81%.

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3), m.d.:

1.38 (s, 6H), 1.99 (kvintetas, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 4.09 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.14-7.18 (m, 3H), 7.22-7.35 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.84 (d, 2H).

c) 1-benzil-5-[1,4-bis(4-oksazolofenil)-1-hidroksibutil]-1H-imidazolas

Ant 0,93 g magnio drožlių užpilama 30 ml tetrahidrofurano. 1-bromo-3-(4-oksazolofenil)propano (9,88 g) 70-tyje sauso tetrahidrofurano tirpalas sulašinamas į mišinį tokiu greičiu, kad būtų palaikoma lygi, rami reakcija. Viską sulašinus, reakcijos mišinys virinamas pusę valandos ir atšaldomas iki maždaug 40°C. Į reakcijos mišinį po to sulašinama 1-benzil-5-[4-(4-oksazolofenil)-1-oksobutil]-1H-imidazolo (7,8 g) 50-tyje ml tetrahidrofurano tirpalas. Sulašinus reakcijos mišinys virinamas dar dvi valandas, atšaldomas ir išpilamas į prisotintą vandeninį amonio chlorido tirpalą. Fazės atskiriamos, THF-tirpalas išdžiovinamas ir išgarinamas iki sausumo. Likutis ištrinamas etilo acetate ir filtruojamas.

15

^1H BMR (kaip bazė, CDCl_3), m.d.:

1.28-1.4 (m, 1H), 1.35 (s, 6H), 1.39 (s, 1H), 1.75-1.9 (m, 1H), 2.19 (deformuotas t, 2H), 2.57 (t, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.7 (ABq, 2H), 6.8-6.83 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.17-7.2 (m, 4H), 7.31 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.82 (d, 2H).

20

d) 4-[1,4-bis(4-oksazolofenil)-1-hidroksibutil]-1-hidroksibutil]-1H-imidazolas

25

1-benzil-5-[1,4-bis(4-oksazolofenil)-1-hidroksibutil]-1H-imidazolas (5,7 g) ištirpinamas vandeniniame etanolio tirpale (100 g) ir pridedama 0,6 g 10% Pd/C. Amonio formiatas (3,1 g) mažom porcijom dedamas į verdantį tirpalą. Mišinys virinamas šešias valandas. Tada reakcijos mišinys filtruojamas per stiklo filtrą, filtratas išgarinamas iki sausumo. Likutis ištirpinamas etilo acetate, plaunamas 2M natrio hidroksidu ir vandeniu, išdžiovinamas ir veikiamas vandenilio chlorido dujomis. Etilo acetato tirpalas koncentruojamas ir padintas produktas nufiltruojamas. Išeiga 92%.

35

^1H BMR (kaip HCl-druska, MeOH- d_4), m.d.:

1.35-1.5 (m, 1H), 1.65 (s, 6H), 1.66 (s, 6H), 1.7-1.9 (m, 1H),
2.35-2.5 (m, 2H), 2.7-2.9 (m, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.68 (d, 1H),
5 7.83 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.85 (s, 1H).

e) 4-[1,4-bis(4-karboksifenil)-1-butenil]-1H-imidazolas

4-[1,4-bis(4-oksazolofenil)-1-hidroksibutil]-1H-imidazolas (5,7 g) yra virinamas su grįžtamu šaldytuvu su
10 6N vandeniniu vandenilio chlorido (80 ml) tirpalu keturias valandas. Atšaldytas reakcijos mišinys filtruojamas ir nuosėdos plaunamos vandeniu. Išeiga 96%. Izomerų santykis 85:15 (a:b).

15 ^1H BMR (kaip HCl-druska, DMSO- d_6), m.d.:

2.36 ir 2.55 (q, 2H), 2.80 ir 2.90 (t, 2H), 6.59 ir 6.69
(t, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 9.17 (s, 1H).
20

f) 4-[1,4-bis(4-cianofenil)-1H-imidazolas

4-[1,4-bis(karboksifenil)-1-butenil]-1H-imidazolo hid-
25 rochloridas (0,5 g) ir karbonildiimidazolas (0,81 g) maišomas sausame dimetilformamide (2 ml) kambario temperatūroje dvi valandas. Amoniakos dujos yra leidžiamos į reakcijos mišinį ir maišymas tęsiamas pusę valandos. Produktas nusodinamas kaip aliejus, pridedant
30 į reakcijos mišinį dietilo eterio (60 ml). Tirpikliai perpilami į kitą indą ir likutis sutrinamas su etilo eteriu (20 ml), perpilamas ir išgarinamas, kad būtų pašalinti eterio pėdsakai. Likutis ištirpdomas sausame acetonitrile (20 ml), pridedamas fosforo pentachloridas
35 (0,43 g) ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu vieną valandą. Tada mišinys išdžiovinamas iki sausumo, pridedama vandens, tirpalas šarminamas ir ekstra-

huojamas su etilo acetatu. Etilo acetato fazė plaunama vandeniu, išdžiovinama ir išgarinama iki sausumo. Likutis išgryninamas momentine chromatografija. Išeiga 65%. Izomerų santykis 88:12 (a:b).

5

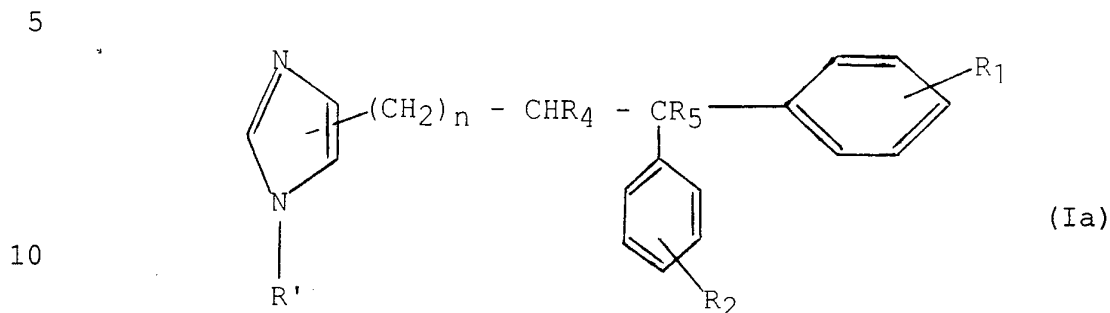
¹H BMR (kaip bazė, CDCl₃), m.d.:

2.34 (q, 2H), 2.78 (t, 2H), 5.97 ir 6.51 (t, 1H), 6.40 ir 6.87 (s, 1H), 7.18 (d, 4H), 7.52 (d, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.64 (d, 2H).

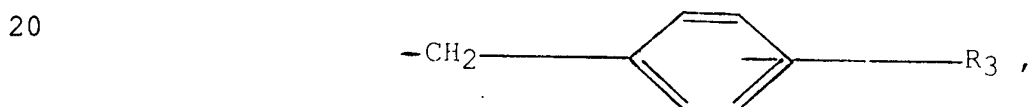
10

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kuris yra pakeistas imidazolas, formulės



jo stereoizomeras arba netoksiška, farmaciškai
 15 priimtina jo druska, kurioje R_1 yra CN, R_2 yra H, CH_3 , OCH_3 , NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F arba halogenas; R' yra H arba



25 kur R_3 yra H, CH_3 arba halogenas; R_4 yra H ir R_5 yra H arba R_4 ir R_5 kartu sudaro ryšį, ir n yra 1 arba 2.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
 tuo, kad R_1 ir R_2 yra atitinkamos fenilo grupės para
 30 padėtyje.

3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
 tuo, kad jis yra 4-[3-(4-cianofenil)-3-fenilpropil]-1H-
 imidazolas arba jo netoksiška, farmaciškai priimtina
 35 druska.

4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra 4-[3,3-bis(4-cianofenil)propil]-1H-imidazolas arba jo netoksiška, farmaciškai priimtina druska.
- 5
5. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra 4-[3-(4-cianofenil)-3-(4-fluorfenil)propil]-1H-imidazolas arba jo netoksiška, farmaciškai priimtina druska.
- 10
6. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra 4-[3-(4-cianofenil)-3-(4-fluorfenil)-2-propenil]-1H-imidazolas, jo stereoizomeras arba netoksiška, farmaciškai priimtina druska.
- 15
7. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra 1-benzil-5-[3,3-bis(4-cianofenil)-2-propenil]-1H-imidazolas, jo stereoizomeras arba netoksiška, farmaciškai priimtina jo druska.
- 20
8. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra 4-[4,4-bis(4-cianofenil)butil]-1H-imidazolas arba netoksiška farmaciškai priimtina jo druska.
- 25
9. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra 1-benzil-5-[4,4-bis(4-cianofenil)butil]-1H-imidazolas arba netoksiška, farmaciškai priimtina jo druska.
- 30
10. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra 4-[4,4-bis(4-cianofenil)-2-propenil]-1H-imidazolas, jo stereoizomeras arba netoksiška, farmaciškai priimtina jo druska.
- 35
11. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra 4-[3-(4-cianofenil)-3-(4-

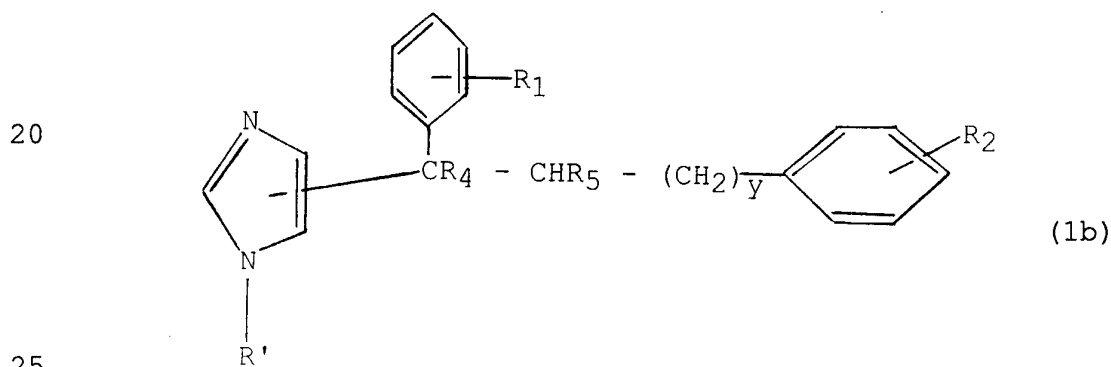
trifluormetilfenil)propil]-1H-imidazolas arba netoksiška, farmaciškai priimtina jo druska.

12. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad jis yra 4-[3-(4-cianofenil)-3-(4-
metoksifenil)propil]-1H-imidazolas arba jo netoksiška, farmaciškai priimtina jo druska.

13. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i
tuo, kad ji sudaryta iš vieno kurio nors 1-12 punktų junginio ir farmaciškai priimtino nešiklio.

14. Junginio pagal bet kurią iš 1-12 punktų panaudojimas medikamentų, naudojamų aromatazės inhibicijai, gamybai.

15. Junginys, kuris yra pakeistas imidazolas, formulės



jo stereoizomeras arba netoksiška, farmaciškai priimtina jo druska, kur vienas iš R_1 arba R_2 yra CN, o kitas yra H, CH_3 , OCH_3 , NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F arba halogenas; R' yra H arba



5

kurioje R_3 yra H, CH_3 arba halogenas; R_4 yra H ir R_5 yra H arba R_4 ir R_5 kartu sudaro ryšį ir y yra nuo 0 iki 2.

10

16. Junginys pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n - t i s tuo, kad kiekvienas iš R_1 ir R_2 yra atitinkamos fenilo grupės para pozicijoje.

15

17. Junginys pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n - t i s tuo, kad jis yra 4-[1-(4-cianofenil)-4-fenilbutil]-1H-imidazolas arba netoksiška, farmaciškai priimtina jo druska.

20

18. Junginys pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n - t i s tuo, kad jis yra 4-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorfenil)butil]-1H-imidazolas arba netoksiška, farmaciškai priimtina jo druska.

25

19. Junginys pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n - t i s tuo, kad jis yra 4-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorfenil)-1-butenil]-1H-imidazolas arba netoksiška, farmaciškai priimtina jo druska.

30

20. Junginys pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n - t i s tuo, kad jis yra 4-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazolas arba netoksiška, farmaciškai priimtina jo druska.

35

21. Junginys pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n - t i s tuo, kad jis yra 4-[1-(4-cianofenil)-3-(4-

fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazolo izomeras a arba netoksiška, farmaciškai priimtina jo druska.

22. Junginys pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n -
5 t i s tuo, kad jis yra 4-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazolo izomeras b arba netoksiška, farmaciškai priimtina jo druska.

23. Junginys pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n -
10 t i s tuo, kad jis yra 4-[3-(4-cianofenil)-1-(4-fluorfenil)-1-propenil]-1H-imidazolas, jo stereoizomeras arba netoksiška, farmaciškai priimtina jo druska.

24. Junginys pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n -
15 t i s tuo, kad jis yra 4-[1,4-bis(4-cianofenil)-1-butenil]-1H-imidazolas, jo stereoizomeras arba jo netoksiška, farmaciškai priimtina druska.

25. Junginys pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n -
20 t i s tuo, kad jis yra 4-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorfenil)-1-butenil]-1H-imidazolo izomeras a arba netoksiška, farmaciškai priimtina jo druska.

26. Junginys pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n -
25 t i s tuo, kad jis yra 4-[1-(4-cianofenil)-4-(4-fluorfenil)-1-butenil]-1H-imidazolo izomeras b arba netoksiška, farmaciškai priimtina jo druska.

27. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i
30 tuo, kad ji sudaryta iš vieno kurio nors iš 15-24 punktų junginio ir farmaciškai priimtino nešiklio.

28. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i
35 tuo, kad ji sudaryta iš vieno kurio nors 25 arba 26 punkto junginio ir farmaciškai priimtino nešiklio.

29. Junginio pagal bet kuri iš 15-24 punktų panaudojimas medikamentų, naudojamų aromatazės inhibicijai, gamybai.
- 5 30. Junginio pagal bet kuri iš 25 arba 26 punkto panaudojimas medikamentų, naudojamų aromatazės inhibicijai, gamyboje.
- 10 31. Junginio pagal bet kuri iš 15-24 punktų panaudojimas gydymui.
32. Junginio pagal bet kuri iš 25 arba 26 punkto panaudojimas gydymui.
- 15 25, 26, 28, 30 ir 32 punktų prioritetas nuo 1991
12 05
1-24, 27, 29 ir 31 punktų prioritetas nuo 1992 08
28